

Reaktionen an
metallkoordinierten
Aminosäuren und Peptiden

Michael Girnth-Weller

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Reaktionen an metallkoordinierten
Aminosäuren und Peptiden

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

des

Fachbereichs Chemie und Pharmazie

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt von

Michael Girnath-Weller

aus Schönweide

1978



1. Referent Prof. Dr. W. Beck

2. Referent Prof. Dr. H. Nöth

Tag der mündlichen Prüfung:

13.12.1978

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1974 bis September 1978 im Institut für Anorganische Chemie der Universität München unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. Wolfgang Beck

durchgeführt. Meinem Lehrer danke ich herzlich für sein wissenschaftliches und persönliches Interesse, für viele anregende Diskussionen, für seinen Rat und die stete Unterstützung der Arbeit.

Inhalt

1.	Einleitung	1
2.	Reaktionen an Kupfer(II)-Aminosäurekomplexen	7
2.1.	Ternäre Kupfer(II)-Aminosäurekomplexe in Lösung	7
2.2.	Aldolreaktionen an Cu(L-AS'O)(GlyO)	10
2.3.	Alkylierungen an Cu(L-AS'O)(GlyO)	12
2.4.	Identifizierung der Aminosäuren	15
2.5.	Enantiomerenverteilung aus den Alkylierungsreaktionen	20
2.6.	Diastereomerenverteilung aus den Aldolreaktionen	26
3.	Reaktionen an Kupfer(II)-Dipeptidkomplexen	30
3.1.	Kupfer(II)-Dipeptidkomplexe in Lösung	30
3.2.	Alkylierungen an Cu(L-AS'GlyO)	32
3.3.	Diastereomerenverteilung	37
4.	Stereoselektivität	40
4.1.	Stereoselektivität in Aminosäure- und Dipeptid-Komplexen	40
4.2.	Hydrophobe Wechselwirkungen	46
4.3.	Polare Wechselwirkungen	52
4.4.	Sterische Hinderung	54
4.5.	Aspekte der Proteinchemie	57
5.	Reaktionen an der α -Methylengruppe von Glycinato-Platin(II)-Chelatkomplexen	59
5.1.	Phosphinhaltige Glycinato-Platin(II)- und Palladium(II)-Verbindungen	59

5.2. Aldolreaktionen und Alkylierungen	61
6. cis-Dichloro-dipeptidester-Platin(II)-Komplexe	67
6.1. Peptidsynthesen am Komplex	67
6.2. Direkte Synthesen	69
6.3. IR-Spektren	73
6.4. Struktur von cis-Cl ₂ Pt(GlyGlyOEt) ₂	78
6.5. Antitumorwirkung	80
7. N-Dithiocarboxy-Aminosäure-Komplexe	83
7.1. Synthesen	83
7.2. NMR- und IR-Spektren	90
8. Experimenteller Teil	96
8.1. Reaktionen an Cu(L-AS'O)(GlyO)	98
8.2. Reaktionen an Cu(L-AS'GlyO)	99
8.3. Identifizierung der Aminosäuren und Dipeptide	99
8.4. Synthesen von und Reaktionen an Chloro-glycinato-trialkylphosphin-Platin(II)	103
8.5. cis-Dichloro-dipeptidester-Platin(II)-Komplexe	109
8.6. N-Dithiocarboxy-Aminosäure-Komplexe	113
9. Abkürzungen	118
10. Zusammenfassung	122
11. Literaturverzeichnis	126

1. Einleitung

Übergangsmetallkomplexe mit Aminosäuren, Peptiden und Proteinen als Liganden sind in der anorganischen Biochemie sowohl als natürlich vorkommende Substanzen als auch wegen ihrer Eignung als Modelle für biochemische Systeme von Bedeutung (1,2). Unter den potentiellen Koordinationsstellen zur Fixierung von Metallionen in biologischen Substraten sind die funktionellen Gruppen der Aminosäuren in Proteinen besonders wirksame nucleophile Liganden.

Für das Protein erfolgt als Konsequenz der Koordination eine Veränderung der Reaktivität und der Konformation. Das Metallion als aktivierendes Koordinationszentrum kann mehrere Liganden in einer definierten Anordnung zusammenhalten und zur Reaktion bringen.

Diese Eigenschaften finden Verwendung in einer Vielzahl von Metalloproteinen, Enzymen, Coenzymen (z.B. Porphyrinen) und Nucleinsäuren, in denen das Metallion das reaktive oder aktivierende Zentrum bildet (1-6).

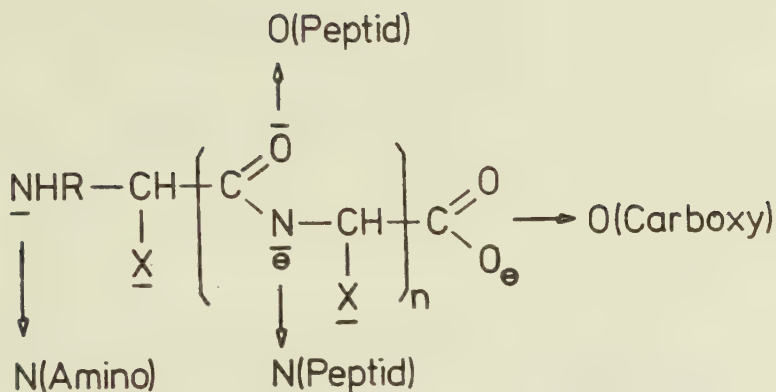
Die direkte Untersuchung von Struktur und Reaktivität solcher "bioanorganischen" Verbindungen ist häufig wegen der Kompliziertheit des beteiligten biologischen Makromoleküls nicht möglich. Ein Umstand, der zahlreiche echte oder vermeintliche Modellsysteme für das Studium der anorganisch-biochemischen Vorgänge hervorgebracht hat.

So wird die Wechselwirkung zwischen Zink(II) und Protein in der Carboxypeptidase (7) durch einen Zink-Komplex mit Glycyl-L-tyrosin einer Kristallstrukturuntersuchung zugänglich (8). Ein weiteres Beispiel ist der Kupfer-Komplex mit Glycylglycylhistidin als Modell für den Kupfer-Transport durch menschliches Albumin (9,10).

In zahlreichen Fällen sind solche "Modelle" aber schlicht Komplexe mit biologisch vorkommenden Liganden, die jedoch wertvolle Informationen über die Gesetzmäßigkeiten biologischer Systeme liefern können. So vermag ein Oligopeptidkomplex durchaus die Ligandeneigenschaften und die Reaktivität eines Proteinkomplexes zu veranschaulichen, jedoch nur begrenzt dessen komplizierten sterischen Gegebenheiten gerecht zu werden.

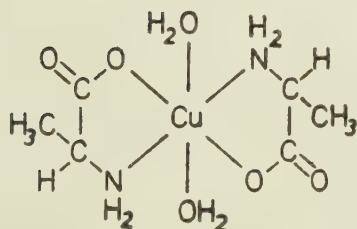
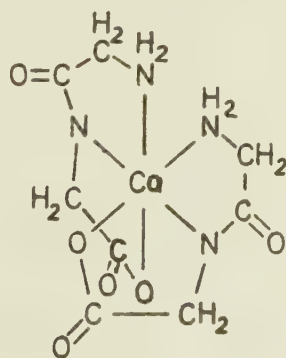
Über Komplexe mit Aminosäuren und Peptiden als biologisch vorkommenden Liganden (11-15) existieren ausgezeichnete Arbeiten zur Struktur und Stabilität solcher Verbindungen, vor allem aus den Schulen von Gillard (16-20) und Freemann (21-24).

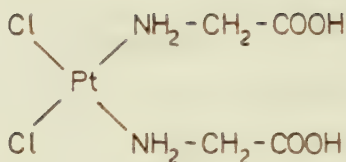
Generell treten als Koordinationsstellen von Aminosäuren und Peptiden die folgenden funktionellen Gruppen in Erscheinung:



$X = \text{N}(\omega\text{-Amino}); \text{N(Imidazol)}; \text{O}(\omega\text{-Carboxy});$
 $\text{O(Hydroxy)}; \text{S(Thiol; Thioäther)}$

Als Beispiele seien angeführt der erste, 1850 von Strecker
 isolierte Aminosäurekomplex Cu(Ala)_2 1 (25),
 $[\text{Co(GlyGlyO)}_2]^- \text{NH}_4^+$ 2 (26), $\text{cis-PtCl}_2(\text{GlyOH})_2$ 3 (3).

12



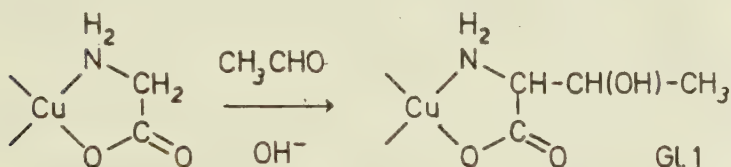
3

Umfangreiche Untersuchungen liegen vor über die Stabilitätskonstanten von Aminosäure- und Peptidkomplexen (12, 13, 29-33). Das Interesse konzentriert sich dabei auf Kupfer(II), und zwar wegen seines Auftretens in biologischen Proteinen, wegen der Kombination von thermodynamischer Stabilität und kinetischer Labilität der Komplexe und wegen der flexiblen Koordinationsgeometrie von planar-quadratisch über tetragonal-pyramidal bis zum verzerrten Oktaeder.

Stereoselektivität in diesen Komplexen ist im Hinblick auf das Auftreten solcher Systeme in strikt stereospezifisch ablaufenden biochemischen Reaktionen von besonderer Bedeutung. Die vorliegenden Arbeiten, die weitgehend in Übersichtsartikeln referiert wurden (15, 19, 28, 34-38), befassen sich wieder speziell mit Kupfer(II)-Verbindungen. Auch über die Stereoselektivität in Kobalt(II)-, Nickel(II)-, Zink(II)- und Kobalt(III)-Komplexen wurde berichtet. Die Ergebnisse werden im einzelnen in Kap.6 aufgegriffen.

Durch Koordination am Metall verändert sich die Reaktivität der Aminosäuren und Peptide. Insbesondere bewirkt der

Elektronenzug des Metallions eine Aktivierung der Protonen am α -C-Atom. So gelang es Akabori et al., durch Reaktion von Acetaldehyd mit $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ in einer Art Knoevenagel-Reaktion in guter Ausbeute Threonin und Allothreonin herzustellen (Gl.1) (39-41). Threonin und andere β -Hydroxy-Aminosäuren werden heute auf diesem Wege industriell produziert.



Entsprechende Reaktionen wurden an Peptidkomplexen durchgeführt sowie mit Kobalt(III) und Nickel(II) als Zentralatom (42).

Weitere elegante Aminosäuresynthesen am Komplex oder an Metalloberflächen, die zum Teil mit hoher Stereoselektivität ablaufen, sind Hydrierungen von Dehydroaminosäuren (43-46 und dort zit. Lit.), bzw. Dehydrodiketopiperazinen (47-49), Alkylierungen von Isocyanidkomplexen (50), N-Phosphinaminosäurekomplexen (51) bzw. α -metallierten optisch aktiven Glycinesterderivaten (52), und die Decarboxylierung von Aminomethylmalonsäure (53,54).

Neben der Chemie biologischer Spurenelemente gewann in jüngster Zeit auch eine bioanorganische Chemie "unbiologischer" Metalle an Bedeutung. Vor allem seit Rosenbergs

Entdeckung der Antitumorwirkung von $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ (55,56) wurden Platin-Komplexe mit biologisch vorkommenden Liganden wie Nucleotiden, Nucleosiden und DNA untersucht (57-60). Platin-Verbindungen mit Aminosäuren sind in Kap.5 berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit werden Reaktionen an den drei funktionellen Gruppen metallkoordinierter Aminosäuren und Peptide - der Amino-, α -Methylen- und Carboxylgruppe - vorgestellt.

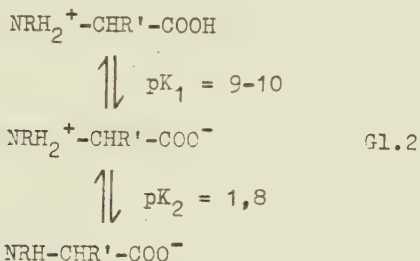
Im einzelnen werden N-Dithiocarboxy-Aminosäurekomplexe, stereoselektive Synthesen an Kupfer(II)-Komplexen, Reaktionen an der $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe von Glycinato-Platin(II)-Verbindungen und cis-Dichloro-dipeptidester-Platin(II)-Komplexe beschrieben.

2. Reaktionen an Kupfer(II)-Aminosäurekomplexen

2.1. Ternäre Kupfer(II)-Aminosäurekomplexe in Lösung

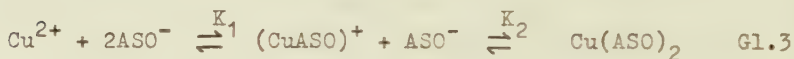
Die hier behandelten Umsetzungen sind Aldolreaktionen und Alkylierungen an der α -CH₂-Gruppe von Glycin. Als Reaktionsmedium kommen schwach alkalische wässrige Lösungen von Cu²⁺, Glycin und einer zweiten, optisch aktiven Aminosäure im Verhältnis 1:1:1 zur Anwendung. Es erscheint geboten, auf die in diesen Lösungen vorliegenden Komplexe einzugehen:

Das pH-abhängige Gleichgewicht 2 wird deutlich verschoben,



wenn ein Metallion in Konkurrenz zum Proton tritt. An Metalle mit hoher Ligandenfeldstabilisierungsenergie (LFSE) wird die Aminogruppe auf Grund ihrer Lage in der spektrochemischen Reihe gegenüber der Carboxylatgruppe bevorzugt koordiniert. Folglich sind nur bei sehr niedrigem pH einzähnig über O (Carboxy) gebundene Kupfer-

Komplexe nachweisbar, während schon ab pH 2 N(Amino)-O(Carboxy)-gebundene Chelatkomplexe gefunden werden; der Chelateffekt wirkt dabei zusätzlich stabilisierend (28). Die Stabilitätskonstanten der zweizähnigen Kupfer-Aminosäurekomplexe liegen alle in der gleichen Größenordnung:



ASOH = GlyOH, AlaOH, ValOH, LeuOH, IleOH, PheCH, TyrOH,
SerOH, ThrOH, ProOH, AspOH, GluOH, OrnCH, LysCH,
TrpOH, MetOH

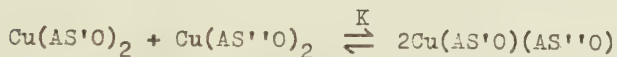
$$\log K_1 = 7,8-8,6 \quad \log K_2 = 13-15,5$$

K_1 und K_2 ändern sich im wesentlichen entsprechend der Basizität der Aminogruppe (12, 13, 28-33, 61). Die Stabilitätskonstanten der bis-Komplexe (K_2) unterliegen zusätzlich dem Einfluß großer Substituenten, vor allem am Stickstoff, aber auch am α -C-Atom (62).

Unter den potentiell dreizähnigen natürlichen Aminosäuren zeigt nur Histidin eine signifikante Vergrößerung der Stabilitätskonstanten: $\log K_1 = 10,56$; $\log K_2 = 28,0$ (63). Dreifache Koordination wurde gelegentlich im Kristall gefunden (13), während in Lösung schwache dritte Bindungen mit Asparagin auftreten (64), deren Existenz im Falle von Glutaminsäure umstritten ist (15,64).

Dem entspricht der Befund, daß in Lösungen von Kupfer(II) und Albumin unter physiologischen Bedingungen Koordination bevorzugt über den Histidyl-Rest erfolgt, dann über den Glutamyl- und Asparagyl-Rest und schließlich über die übrigen Aminosäure-Einheiten (65).

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Stabilität von Aminosäurekomplexen ist die Bevorzugung ternärer Systeme gegenüber binären (14, 28, 38, 66-68). $\text{Cu}(\text{AS}'\text{O})(\text{AS}''\text{O})$ in Gl.4 ist zu $\text{Cu}(\text{AS}'\text{O})_2$ oder $\text{Cu}(\text{AS}''\text{O})_2$ statistisch im Verhältnis 2:1 vorhanden.



$$K = \frac{[\text{Cu}(\text{AS}'\text{O})(\text{AS}''\text{O})]^2}{[\text{Cu}(\text{AS}'\text{O})_2][\text{Cu}(\text{AS}''\text{O})_2]} \quad \text{Gl.4}$$

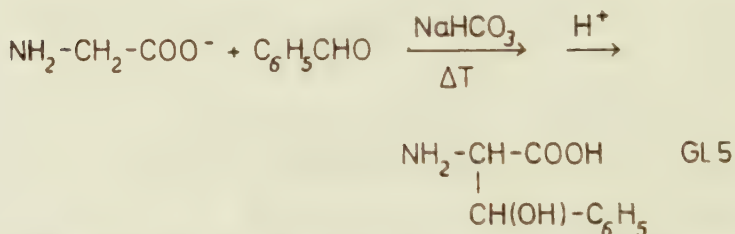
Danach wäre $K = 4$ ($\log K = 0,6$). Die bisher ermittelten Werte liegen jedoch oft höher; so ist z.B. für $\text{AS}'\text{O} = \text{L-Hist}$ und $\text{AS}''\text{O} = \text{L-Val}$ $\log K = 2,22$ (67). Für Kombinationen zweizähniger Aminosäuren finden sich etwas niedrigere zusätzliche Stabilisierungsenergien, z.B. für $\text{AS}'\text{O} = \text{GlyO}$ und $\text{AS}''\text{O} = \text{ValO}$ $\log K = 0,7$ (69). Die $\log K$ -Werte der verschiedenen ternären Systeme sind dabei sehr ähnlich (69, 70).

Man kann also davon ausgehen, daß unter den beschriebenen Bedingungen in wässrigen Lösungen von Cu^{2+} , GlyOH und

L-AS'OH = L-LeuOH, L-ProOH, L-ThrOH, L-GluOH oder L-LysOH über 50% der Komplexe als $\text{Cu}(\text{L-AS'O})(\text{GlyO})$ vorliegen. Diese Verbindung wird darum im folgenden als Ausgangsverbindung betrachtet.

2.2. Aldolreaktionen an $\text{Cu}(\text{L-AS'O})(\text{GlyO})$

Die C-H-Acidität von Glycin wurde zuerst von Erlenmeyer und Frühstück beobachtet und zur Synthese von β -Phenylserin, Gl.5, genutzt (71,72).

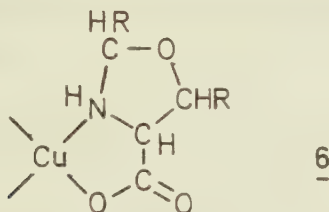


Diese Reaktion ist auf sehr reaktive Aldehyde begrenzt und bedarf drastisch alkalischer Lösungen.

Der Elektronenzug des Metallions in Glycinato-Chelatkomplexen bewirkt eine signifikante Aktivierung der C-H-Bindung am α -C-Atom; H/D-Austausch- (73) und Racemisierungsstudien (74,75) dazu liegen vor. Akabori et al. fanden, daß am Komplex Aldolreaktionen vom Knoevenagel-Typ bereits bei pH 10 mit guten Ausbeuten zugänglich sind; s.Gl.1 (41). Mit Acetaldehyd entstehen dabei aus

$\text{Cu}(\text{GlyO})_2$, nach Abspaltung der Aminosäuren vom Komplex, Threonin und Allothreonin im Verhältnis 1,6:1. Die Reaktion wurde auf andere Aldehyde (76-79) sowie auf andere Metallionen (80), insbesondere auf Kobalt(III) (81-84), ausgedehnt; auf stereoselektive Reaktionen dieser Art wird in Kap.4.1. eingegangen.

Möglich ist ein Reaktionsmechanismus mit primärem Angriff an der Aminogruppe. Darauf deuten isolierbare Verbindungen 6 als potentielle Zwischenprodukte hin (85-86).



Eine zusätzliche Aktivierung gelingt über dreizählige Schiffbasen-Glycinatokomplexe wie Salicyliden- oder Pyruvyliden-Glycinato-Kupfer(II) (42, 87-90).

Aufgabe dieser Arbeit ist es festzustellen, inwieweit die Anwesenheit einer optisch aktiven Aminosäure bei Reaktionen an der $\alpha\text{-CH}_2$ -Funktion in $\text{Cu}(\text{L-AS'O})(\text{GlyO})$ dirigierend im Sinne eines stereoselektiven Verlaufs der Reaktion wirkt.

Dazu wurden wässrige Lösungen von Cu^{2+} , Glycin und L-ValOH, L-ProOH, L-LysOH oder L-GluOH auf einen pH von $9,5 \pm 0,5$ eingestellt. Dieser pH-Wert erwies sich als Optimum im Zielkonflikt zwischen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und Vermeidung der Racemisierung von eingesetzter L-AS'OH und entstehender AS''OH.

Durch einen 10-fachen Überschuß an Aldehyd ließen sich trotz relativ niedrigem pH in 7 Tagen ausreichend hohe Umsätze erzielen.

Die Aldehyde, Benzaldehyd bzw. n-Butyraldehyd (Butanal) wurden zur Verhinderung übermäßiger Aldolkondensation über die Reaktionszeit verteilt portionsweise zugegeben.

2.3. Alkylierungen an $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{O})(\text{GlyO})$

Neben Aldolreaktionen sollten am Glycinato-Chelatkomplex auch andere üblicherweise an C-H-aciden Verbindungen zugängliche C-C-Verknüpfungen möglich sein. Bisher liegen entsprechende Berichte jedoch nur über die noch stärker C-H-aktivierten Salicyliden-Glycinato-Komplexe vor; und zwar über Michael-Additionen mit Acrylsäuremethylester (91, 92) bzw. Acrylnitril (93, 94), die jeweils zu Glutaminsäurekomplexen führen, sowie über Alkylierungen mit Alkylhalogeniden in stark alkalischer Lösung (95).

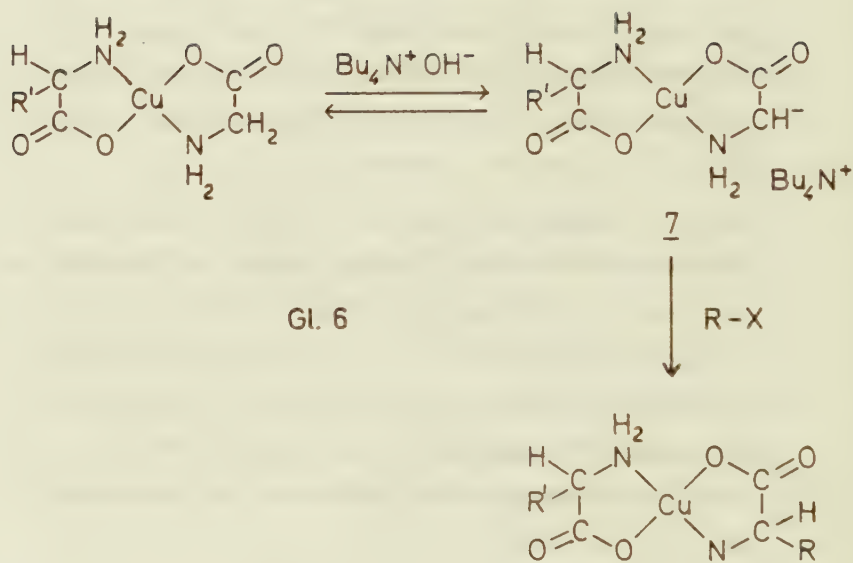
Alkylierungen an $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{GlyO})]^{2+}$ waren nicht, bzw. mit Methyljodid wenig erfolgreich (83). Alkylierungen am System $[\text{Cu}(\text{GlyO})]$ sind bisher nicht unternommen worden.

Es zeigte sich, daß in wässrigen Lösungen von Cu^{2+} , GlyOH und L-AS'OH Reaktionen mit Alkylhalogeniden nur schwer durchführbar sind. Nur bei pH 12 konnten meßbare Ausbeuten erzielt werden, dabei racemisiert jedoch die eingesetzte L-AS'OH.

Um die Stereoselektivität zu verfolgen, mußten demnach schonendere Verfahren gefunden werden. Ein Problem, das die Reaktionsgeschwindigkeit beeinträchtigt, ist die schlechte Löslichkeit von Alkylhalogeniden in Wasser. Andererseits werden die Komplexe durch organische Lösungsmittel ausgefällt. Eine Homogenisierung der Reaktionsmischung konnte schließlich in Wasser/DMSO 30:70 erreicht werden.

Entscheidend für den Erfolg der Umsetzungen ist der stöchiometrische Zusatz von Tetrabutylammoniumionen. Sowohl das deprotonierte Carbanion als auch das Tetrabutylammoniumion in der Zwischenstufe 7, Gl.6, umgeben sich bevorzugt mit dem organischen Lösungsmittel DMSO. Die so solvatisierten Ionen können trotz der Anwesenheit von Wasser ein Ionenpaar bilden und mithin das Carbanion stabilisieren (96). Außerdem ist der notwendige Kontakt des Alkylhalogenids mit diesem Ionenpaar wesentlich effektiver als etwa mit einem hydratisierten Carbanion.

Unter diesen Bedingungen verläuft die Alkylierungsreaktion auch im schwach alkalischen Medium ($\text{pH } 9,5 \pm 0,5$) mit präparativ sinnvoller Geschwindigkeit und ohne Racemisierung.



Benzylchlorid, 1-Butylbromid (1-Brom-2-methyl-propan), und 3-Brom-propionsäure liefern nach 5 Tagen PheOH, LeuOH bzw. GluOH in recht guter Ausbeute (78-95%). Daneben tauchen in geringen Mengen Nebenprodukte auf, bei denen es sich wahrscheinlich um N-alkylierte Aminosäuren handelt. Es wurde nicht versucht zu klären, warum die Reaktion an der NH_2 -Gruppe nicht stärker in den Vordergrund tritt. Die freie ω - NH_2 -Gruppe von $\text{Cu}(\text{LysO})_2$ ist mit Alkylhalogeniden nicht alkylierbar (97); diese Reaktion wurde auch hier nicht beobachtet. Dagegen läßt sich die ω -COOH-Gruppe in $\text{Cu}(\text{GluO})_2$ mit Benzylchlorid unter drastisch alkalischen Bedingungen verestern (98). Sollte

die entsprechende Nebenreaktion mit $\text{Cu}(\text{L-GluO})(\text{GlyO})$ aufgetreten sein, würden die Ester bei der Aufarbeitung hydrolytisch gespalten, dünn-schichtchromatographisch waren sie jedenfalls nicht nachweisbar.

Eine weitere denkbare Nebenreaktion ist die Hydrolyse der Alkylhalogenide, die deshalb über die Reaktionszeit portionsweise zugegeben werden. Ebenso mußte ständig das verbrauchte Hydroxyd ergänzt werden, um den pH der Lösung konstant zu halten.

Zur Erfassung der optischen Induktion möglichst unterschiedlich substituierter Aminosäuren kamen als L-AS'OH L-ValOH, L-ProOH, L-ThrOH, L-LysOH und L-GluOH zur Verwendung. Sie tragen charakteristische Typen von Seitengruppen am α -C-Atom. Auf andere repräsentative Aminosäuren wie PheOH, TyrOH, MetOH, AspOH, HisOH wurde wegen der geringen Löslichkeit ihrer Kupferkomplexe verzichtet.

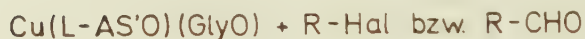
2.4. Identifizierung der Aminosäuren

Die Alkylierungs- bzw. Aldolreaktionen wurden durch Zugabe von wenig halbkonzentrierter HCl gestoppt. Es ist dann möglich, die Komplexe mit Alkohol auszufällen. Dabei kristallisieren jedoch entsprechend den konkurrierenden Stabilitäten (s.2.1.) und den Löslichkeiten Verbindungen mit verschiedenen Aminosäurekombinationen, die meist nur unvollständig trennbar sind. Zusätzlich

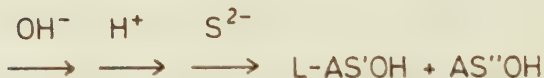
werden je nach den Fällungsbedingungen Hydratisomere gebildet, was die Analyse der Produkte weiter erschwert.

Da im Endeffekt die aus Glycin entstandenen "höheren" Aminosäuren und ihr Enantiomerenverhältnis interessieren, wurde auf Isolierung und Identifizierung der Komplexe verzichtet und das Aminosäuregemisch direkt untersucht.

Durch Einleiten von H_2S in die saure Lösung lassen sich die Aminosäuren glatt vom Komplex abtrennen (Gl.7)



Gl. 7



Das abgeschiedene Pul wird abfiltriert und die organischen Substanzen werden durch Schütteln mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindunsten oder Abrotieren der wässrigen Phase bleibt ein fester Rückstand, der außer den Aminosäuren nur noch NaCl sowie gegebenenfalls Tetrabutylammoniumchlorid enthält. Zur Entfernung der Salze wird der Rückstand in H_2O aufgenommen und in eine Ionenaustauschersäule (Dowex 50 x 8, NH_4^+ -Form) gebracht. Die Salze lassen sich mit Wasser auswaschen, die Aminosäuren anschließend mit $2n \text{ } NH_3$ eluieren.

Verwendet man denselben Austauscher in der H^+ -Form, sind die einzelnen Aminosäuren mit 1n HCl nacheinander eluierbar und somit getrennt zu erhalten. In Anbetracht der Menge der Ansätze ist dieses Verfahren sehr aufwendig, die quantitative Bestimmung der Aminosäuren wurde daher mittels eines automatischen Analysators ausgeführt.

Aus dem Eluat ist das Aminosäuregemisch in Substanz durch Abziehender Lösung im Vakuum gewinnbar. Der Feststoff wurde dann in einer definierten Menge 5n HCl gelöst und qualitativ (Gelchromatographie), quantitativ (Aminosäure-Analysator auf Ionenaustauscherbasis) und chiroptisch (Polarimeter) analysiert.

Die Dünnschichtchromatographie (DC) erlaubt eine sichere qualitative Bestimmung der Aminosäuren durch Vergleich der R_f -Werte mit denen authentischer Proben. Zusätzlich ist eine grobe Abschätzung der Umsatzraten aus der relativen Größe der "Flecken" im Chromatogramm möglich. Bei der Wahl des Laufmittels ist darauf zu achten, daß die in der Literatur berichteten R_f -Werte (99) eine Auftrennung des jeweils vorliegenden Gemisches erwarten lassen; das Laufmittel mußte deshalb variiert werden.

Wir führten die DC durch auf Kieselgel-Platten nach der aufsteigenden Methode mit n-Butanol/Eisessig/Wasser (40:20:50), Äthanol/konz. Ammoniak/Wasser (9:1:12) bzw. Äthanol/konz. Ammoniak (4:1). Die Chromatogramme werden mit Ninhydrin entwickelt. In Tab. sind die Produkte und ihre R_f -Werte zusammengefaßt; die Angaben beziehen sich auf Gl.7.

Tab.1 Produkte der Reaktionen von $\text{Cu}(\text{L-AS'O})(\text{GlyO})$
mit Aldehyden und Alkylhalogeniden.

L-AS'	R - Hal oder R - CHO	AS''	Lauf- mittel	$R_f(\text{AS}')$ (R_f authent. Probe)	$R_f(\text{AS}'')$
L-Val	n-Buald	HONle	EAW	90 (89)	69
L-Val	Bzald	Pse	BEW	47 (48)	70
L-Pro	n-Buald	HONle	EA	30 (30)	50
L-Pro	Bzald	Pse	BEW	28 (29)	69
L-Lys	n-Buald	HONle	EAW	18 (19)	67
L-Lys	Bzald	Pse	BEW	6 (6)	70
L-Glu	n-Buald	HONle	EA	23 (21)	48
L-Glu	Bzald	Pse	BEW	48 (46)	70
L-Val	BzCl	Phe	BEW	48 (48)	64 (63)
L-Val	i-BuBr	Leu	BEW	46 (48)	66 (66)
L-Val	BrProp	Glu	EA	70 (71)	23 (21)
L-Pro	BzCl	Phe	EA	30 (30)	60 (60)
L-Pro	i-BuBr	Leu	EA	32 (30)	68 (69)
L-Pro	BrProp	Glu	EAW	71 (69)	91 (90)
L-Thr	BzCl	Phe	BEW	47 (49)	65 (63)
L-Thr	i-BuBr	Leu	EA	60 (59)	70 (69)
L-Thr	BrProp	Glu	EA	59 (59)	21 (21)
L-Lys	BzCl	Phe	EA	6 (6)	60 (60)
L-Lys	i-BuBr	Leu	EA	7 (6)	70 (69)
L-Lys	BrProp	Glu	EA	6 (6)	23 (21)
L-Glu	BzCl	Phe	EA	21 (21)	62 (60)
L-Glu	i-BuBr	Leu	EA	20 (21)	68 (69)
L-Glu	BrProp	Glu	EA	21 (21)	

Legende zu Tab.1:

n-Buald = n-Butyraldehyd (n-Butanal)
 Bzald = Benzaldehyd
 BzCl = Benzylchlorid
 i-BuBr = iso-Butylbromid (1-Brom-2-methylpropan)
 BrPro = 3-Brompropionsäure

Laufmittel

BEW = n-Butanol/Eisessig/Wasser
 (40:20:50)
 EAW = Äthanol/konz. Ammoniak/Wasser
 (9:1:12)
 EA = Äthanol/konz. Ammoniak
 (4:1)
 HONle = β -Hydroxy-Norleucin
 Pse = β -Phenylserin

$R_f(\text{Gly})$ in BEW: 36

in EAW: 83

in EA : 38

2.5. Enantiomerenverteilung aus den Alkylierungen

Zur Bestimmung etwaiger Enantiomerenüberschüsse - Überwiegen der D- oder L-Form der produzierten Aminosäure - ist eine quantitative Analyse der Aminosäuren sowie die Kenntnis ihrer Drehwerte erforderlich. Da nun die Drehwerte von Aminosäuren im Bereich des isoelektrischen Punkts (bei pH ca.6) sehr stark pH-abhängig sind, lassen sich reproduzierbare Werte nur sauren oder alkalischen Medium zuverlässig messen, wobei es das alkalische wegen der Racemisierungsgefahr zu meiden gilt. Infolgedessen wurde der optische Drehwert (α_D) in 5n HCl bestimmt (α_D ges. in Tab.3).

Die quantitative Analyse der einzelnen im Reaktionsgemisch enthaltenen Aminosäuren, d.h. der eingesetzten L-Aminosäure, des Produkts und des nicht umgesetzten Rests an Glycin, kann in einem automatischen Analysator erfolgen. Dabei werden sehr geringe Mengen - im nanomolaren Bereich - an einer mit kationischem Ionenaustauscherharz beschickten Kapillarsäule getrennt und mittels der Ninhydrinreaktion photometrisch bestimmt. Dazu mußte die zur Drehwertmessung verwendete Lösung in geeigneter Weise mit einer genau definierten Menge Wasser verdünnt werden. Die vom Analysator ausgedruckten Daten lassen sich dann leicht hochrechnen auf die bei der Drehwertmessung vorliegenden Konzentrationen der Aminosäuren $[L-AS'OH]$, $[GlyOH]$ und $[AS'OH]$. (Tab.3).

Aus dem gemessenen Gesamtdrehwert und dem bekannten, vorher in 5n HCl separat ermittelten spezifischen Drehwert der eingesetzten L-AS'OH ($[\alpha]_D$ (L-AS'OH) in Tab.2) folgt dann der Drehwert der entstandenen AS''OH (α_D (AS''OH) in Tab.2). Mit Kenntnis der Konzentration von AS''OH und dem spezifischen Drehwert ($[\alpha]_D$ (L-AS''OH) in Tab.2) ist somit der Überschuß eines Enantiomeren quantitativ bestimmt.

Es gelten folgende Definitionen und Beziehungen:

α_D = Drehwert bei 589nm (Natrium-D-Linie)

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha \times 100}{l \times c} \quad \text{spezifischer Drehwert}$$

l = Länge der Meßküvette in dm

c = Konzentration (g Aminosäure in 100ml Lösung)

$$\text{o.R. [\%]} = \frac{[\alpha](\text{AS''OH})}{[\alpha](\text{D;L-AS''OH})} \times 100 \quad \text{optische Reinheit}$$

$$\text{o.A. [\%]} = \frac{\text{o.R.}(\text{AS''OH})}{\text{o.R.}(\text{AS'OH})} \times 100 \quad \text{optische Ausbeute}$$

Die optische Reinheit der eingesetzten L-AS'OH wurde durch Vergleich mit Literaturwerten festgestellt (12).

Es wird davon ausgegangen, daß die o.R. der L-AS'OH während der Reaktion konstant bleibt, also keine Racemisierung eintritt. Dies Vorgehen erscheint deshalb legitim, weil erstens die bekannten Racemisierungsgeschwindigkeiten bei pH 9-10 sehr klein sind, und weil zweitens etwa ablaufende Racemisierung den Wert für die o.A. nur erhöhen kann.

Tab.2 Spezifische Drehwerte der L-Aminosäuren
und optische Reinheit der eingesetzten L-AS'OH

L-AS'OH	$[\alpha]_D$ (c = 2g/100ml; in 5n HCl)	$[\alpha]_D$ (Lit.13)	o.R. [%]
L-ValOH	+28,2	+28,2	100
L-ProOH	-50,6	-60,4	83,8
L-ThrOH	-13,1	-17,9	73,2
L-GluOH	+30,2	+38,8	77,8
L-LysOH	+19,3	+25,9	74,5
L-LeuOH	-	+16,0	
L-PheOH	-	- 4,5	

Die Ansätze wurden wiederholt; Abweichungen in der optischen Ausbeute liegen bei 5%. Bei größeren Abweichungen ist ein dritter Kontrollansatz durchgeführt worden. Zum Ausschluß von Zufallsergebnissen sind die in Tab.3 angegebenen optischen Ausbeuten jeweils die niedrigeren gefundenen Werte!

Die Diskussion der Enantiomerenverteilungen erfolgt in Kap.2.6.

Die chemischen Ausbeuten der Reaktionen liegen zwischen 85 und 96%, abhängig von der Reaktivität des Alkylhalogenids.

Tab.3 Enantiomerenverteilung

L-AS'OH	AS'OH	GlyOH	Ausb.	$\alpha_{Dges.}$	$\alpha_{D L-AS'}$	$[\alpha]_{D AS''}$	o.R.	o.A.
[Konz. in mMol/100ml]			[%]		ber.		[%]	[%]
L-ValOH	PheOH							
11,44	10,73	0,41	96,3	+0,187	+0,189	0		0
L-ValOH	LeuOH							
11,60	9,51	2,68	86,5	+0,194	+0,191	0,48		0
L-ValOH	GluOH							
11,54	10,54	0,56	95,0	+0,190	+0,191	0		0
L-ProOH	PheOH							
11,57	11,13	0,84	92,9	-0,340	-0,336	0,34	7,5	9,0
L-ProOH	LeuOH							
11,60	11,02	1,05	91,3	-0,330	-0,338	1,00	6,3	7,5
L-ProOH	GluOH							
11,42	10,06	1,46	87,3	-0,333	-0,332	0		0
L-ThrOH	PheOH							
12,62	11,76	0,49	96,0	-0,099	-0,099	0		0
L-ThrOH	LeuOH							
12,95	10,71	1,67	86,5	-0,100	-0,102	0		0

2.6. Diastereomerenverteilung der Aldolreaktionen

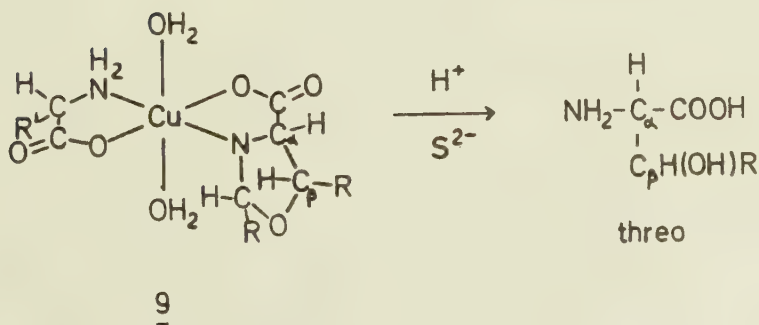
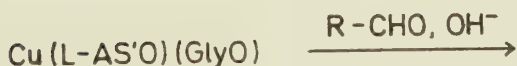
Die Reaktion von Benzaldehyd bzw. n-Butyraldehyd mit koordiniertem Glycin führt zu diastereomeren Aminosäuren. Mit Benzaldehyd entsteht threo-(α L, β D oder α D, β L) Phenylserin (L- oder D-PseOH) und erythro-(α L, β L oder α D, β D) Phenylserin; mit n-Butyraldehyd threo- und erythro-Hydroxynorleucin. Zur Ermittlung der Stereoselektivität müssen also zuerst die Diastereomeren getrennt werden.

Diese Trennung wurde auf der beschriebenen Dowex-Ionenaustauschersäule durch Eluieren mit 1N HCl versucht. Das Eluat wurde portionsweise aufgefangen und dünnschichtchromatographisch untersucht; die Diastereomeren sind durch leicht unterschiedliche R_F -Werte gekennzeichnet. Prinzipiell war eine Trennung erreichbar, jedoch nur in sehr kleinen Mengen. Es mißlang der Versuch, die für eine Drehwertmessung erforderlichen Mengen quantitativ zu trennen. Eine eventuelle optische Induktion war also bei den Aldolreaktionen nicht zu verfolgen.

Der Aminosäureanalysator arbeitet mit sehr geringen Konzentrationen und liefert ohne Schwierigkeit die Diastereomerenverteilung: PseOH zu allo-PseOH und threo- zu erythro- β -Hydroxynorleucin.

Bei den Reaktionen von $\text{Cu}(\text{GlyO})_2$ mit Aldehyden fand man threo/erythro-Verhältnisse von 1,6 bis 1,8 : 1 (76, 77).

Ein über eine Oxazolidin-Zwischenstufe (s. 6) führender Mechanismus macht diesen Befund verständlich (86, 100). Danach wird zuerst die leicht deprotonierbare Amino-
gruppe vom Aldehyd angegriffen und anschließend reagiert die weniger acide α -CH₂-Gruppe unter gleichzeitiger Schließung des Oxazolidinrings in 6 und 9. Der Ringschluß erfolgt nun offenbar so, daß beide Reste R bezüglich des Bicyclus bevorzugt in exo-Position kommen. Dadurch wird für die beiden chiralen Zentren C _{α} und C _{β} die jeweils entgegengesetzte Konfiguration festgelegt: C _{α} (R), C _{β} (S) oder C _{α} (S), C _{β} (R).



In Tab.4 sind die threo/erythro-Verteilungen zusammengefaßt. Bei gleicher L-AS'OH ist das Verhältnis PseOH/allo-PseOH ($R = -C_6H_5$) jeweils größer als threo/erythro- β -Hydroxy-Norleucin ($R = -(CH_2)_2-CH_3$). Der sterisch anspruchsvollere Rest drängt erwartungsgemäß stärker in die exo-Position.

Darüberhinaus geht ein dirigierender Einfluß vom Substituenten R' an der L-AS'OH aus. Der threo-Anteil steigt in der Reihe



Offenbar beeinflussen die L-AS'OH in dieser Abstufung die endo-Stellung des Bicyclus in 9.

L-Valin fällt nicht aus dem bekannten Rahmen (s.o.).

Dagegen verdrängt der sperrige Pyrrolidinring von L-Prolin das koordinierte H_2O aus der axialen Stellung in Richtung auf die gegenüberliegende endo-Stellung und wirkt so stärker threo-dirigierend.

Die ω - NH_2 -Gruppe von L-Lysin reagiert mit Aldehyden zu Schiffbasen (101). Dadurch wird R' in 9 erheblich vergrößert zu $-(CH_2)_4-N=CH-R$; dessen Raumerfüllung erreicht offenbar auch den Bicyclus.

Noch stärker ist der threo-dirigierende Effekt mit L-AS'OH = L-GluOH, was zwanglos erklärbar wäre mit axialer Koordination der ω - COO^- -Funktion. Es sei aber betont, daß die Existenz einer solchen Bindung umstritten ist (15, 64).

Tab.4 Diastereomerenverteilung aus den Aldolreaktionen

L-AS'OH	R-CHO	AS''OH	threo/erythro
L-ValOH	Bzald	PseOH	1,9
L-ValOH	n-Buald	HONleOH	1,6
L-ProOH	Bzald	PseOH	1,95
L-ProOH	n-Buald	HONleOH	1,75
L-LysOH	Bzald	PseOH	2,5
L-LysOH	n-Buald	HONleOH	2,15
L-GluOH	Bzald	PseOH	3,1
L-GluOH	n-Buald	HONleOH	2,7

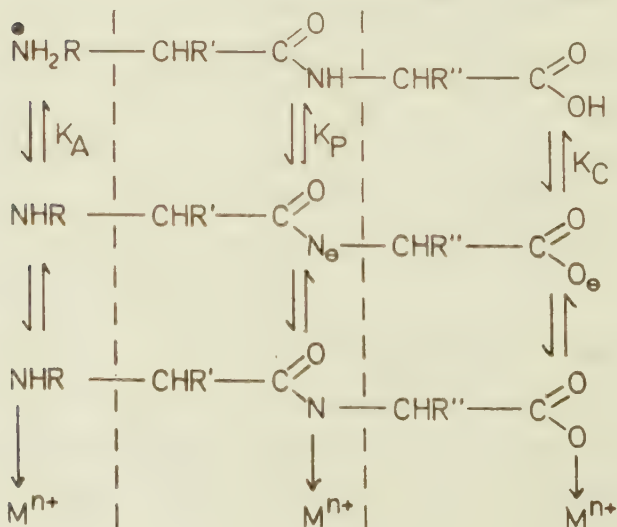
Legende s. Tab.2

3. Reaktionen an Kupfer(II)-Dipeptidkomplexen

3.1. Kupfer(II)-Dipeptidkomplexe in Lösung

Es wurden eine Reihe von Alkylierungen in schwach alkalischen wässrigen Lösungen von Cu^{2+} und Dipeptiden L-AS'GlyOH durchgeführt. Wie bei den Aminosäurekomplexen in Kap.2 sind vorab die in dieser Lösung vorliegenden Komplexe vorzustellen (13, 23, 28).

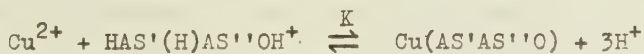
Die Koordination von Peptiden ist durch die Konkurrenz Metallion - Proton bestimmt und folglich in mehrfacher Hinsicht pH-abhängig:



In Anwesenheit von Metallionen mit hoher LFSE werden die Gleichgewichte K_A und K_P drastisch verschoben, da die Komplexbildung in diesen Fällen hohe Enthalpiewerte liefert. So wird in Lösung z.B. ab pH 3,5 der N(Amino)-O(Peptid)-koordinierte Kupfer(II)-Glycylglycinkomplex gefunden ($pK_A(\text{GlyGlyOH}) = 8,24$). Da die N(Peptid)-Metallbindung zusätzlich zur LFSE beiträgt, wird auch die Deprotonierung der Peptidgruppe signifikant **begünstigt**; ab pH 4 tritt der N(Amino)-N(Peptid)-O(Carboxyl)-gebundene dreizählige Komplex in den Vordergrund ($pK_P = 10$; in Gegenwart von $\text{Cu}^{2+} = 4,38$) (102, 103).

Analoges gilt für die Dipeptidkomplexe von Kobalt(III) und Kobalt(II) (104), Nickel(II) (105) und Palladium(II) (106); die Aktivierung des Peptid-Protons steigt in der Reihe $\text{Co(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)} < \text{Pd(II)}$. Zink(II), mit sehr geringer LFSE, wirkt nicht aktivierend und koordiniert folglich über N(Amino)-O(Peptid) (13).

Dipeptidkomplexe sind also über einen weiten pH-Bereich über N(Amino)-N(Peptid)-O(Carboxyl) an Cu^{2+} gebunden (13, 31, 32, 107, 108). Nach Sigel (33) variieren die Stabilitätskonstanten der Reaktion



nur wenig:	$pK(\text{GlyGlyO})$	= 9,70
	$pK(\text{Gly-L-LeuO})$	= 10,28
	$pK(\text{L-LeuGlyO})$	= 9,66
	$pK(\text{L-Ala-L-AlaO})$	= 9,57

Höhere Stabilitätskonstanten beobachtet man nur im Falle von Histidin-haltigen Peptiden, die über N(Imidazol)-N(Amino)-N(Peptid) koordiniert sind; u.U. mit zusätzlicher schwacher axialer Bindung an C(Carboxyl) (13, 109, 110, 111). Eine leichte Steigerung der Stabilität wird auch berichtet für Peptide mit Thiogruppen, wie GlyCys, GlyMet oder mit Hydroxygruppen, wie GlySer, GlyThr (112, 113); Kristallstrukturen sprechen jedoch gegen eine Cu-S-Bindung (114).

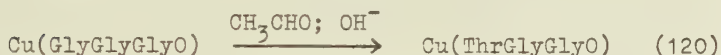
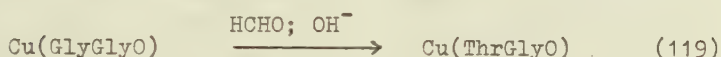
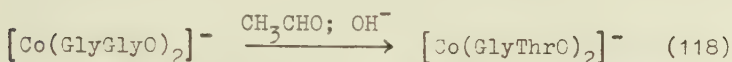
Es ist demnach davon auszugehen, daß in den verwendeten Reaktionslösungen von Cu^{2+} und L-AS'GlyOH bei pH 9,5 dreizählige Komplexe der Zusammensetzung $\text{Cu}(\text{L-AS'GlyO}) \times n\text{H}_2\text{O}$ vorliegen (L-AS' = Leu, Phe, Glu, Lys).

3.2. Alkylierungen an Cu(L-AS'GlyO)

Ebenso wie Aminosäuren erfahren Dipeptide bei Metallkoordination eine Aktivierung am α -C-Atom, die in der beschleunigten Bildung von Carbanionen ihren Ausdruck findet.

Gillard et al. (74, 115) fanden bei pH 11 einen raschen H/D-Austausch an der α -CHR-Gruppe der C-terminalen Aminosäure in Kupfer(II)- und Kobalt(III)-Dipeptid-Komplexen. Andererseits ist nach Nakao, Nakahara et al. (116, 117) in Salicyliden-dipeptidkomplexen selektiv das α -C-Atom des N-terminalen Aminosäurefragments aktiviert.

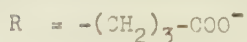
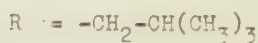
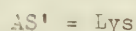
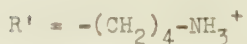
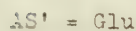
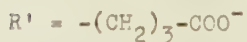
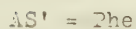
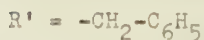
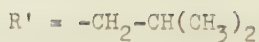
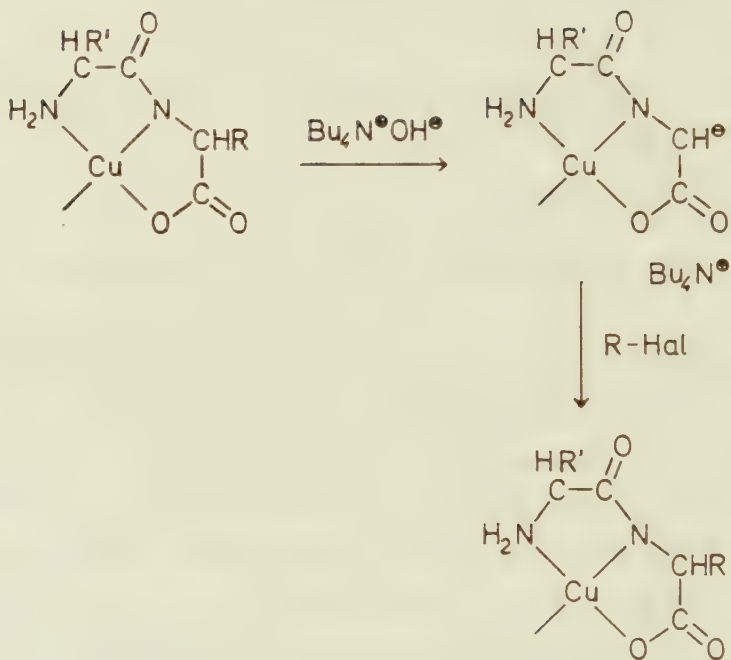
Widersprüchliche Angaben finden sich zu Aldolreaktionen an Di- und Tripeptidkomplexen:



Weitere Berichte über Reaktionen am α -C-Atom koordinierter Dipeptide finden sich bisher nicht.

Die Alkylierungen an $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{GlyO})$ wurden analog denen an $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{O})(\text{GlyO})$ durchgeführt (s. Kap.2.3.). Wegen der geringen Löslichkeit der Komplexe mußte mit einem Unterschuß an Cu^{2+} gearbeitet werden. Bei genügend langen Reaktionszeiten sollte das in Anbetracht der kinetischen Labilität der Kupfer-Ligand-Bindungen wenig Einfluß auf die Umsetzungen haben.

In $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (30:70) wurden Cu^{2+} , $\text{L-AS}'\text{GlyOH}$ und Tetra-butylammoniumhydrogensulfat (im Verhältnis 0,5:1:1) gelöst, ein 5-facher Überschuß an Alkylhalogenid hinzugefügt, der pH auf $9,5 \pm 0,5$ eingestellt und 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Pro Tag wird eine stöchiometrische Menge Alkylhalogenid zugegeben. Der pH sinkt auf Grund des Verbrauchs von OH^- ständig und muß regelmäßig neu eingestellt werden.



koordiniertes H_2O ist weggelassen

Die Ansätze wurden wie unter 2.4. beschrieben aufgearbeitet. Dabei wird schließlich ein festes Gemisch von entstandenem L-AS'AS''OH und nicht umgesetztem L-AS'GlyOH erhalten und in einer definierten Menge in HCl aufgenommen.

Für die DC der Peptide verwendeten wir einheitlich Äthanol/konz. Ammoniak (5:2) als Laufmittel. Die entstandenen Verbindungen wurden anhand ihres R_F -Werts durch Vergleich mit authentischen Proben qualitativ identifiziert. Es finden sich immer 3 Substanzen im Chromatogramm; jeweils L-AS'GlyOH, L-AS'-L-AS''OH und L-AS'-D-AS''OH. Nach Wieland et al. (121) sind die gleichkonfigurierten Diastereomeren (D,D und L,L) dabei stets "schneller" (höherer R_F -Wert) als die ungleich konfigurierten. Im vorliegenden Fall können die L,L und die L,D-Formen auftreten; nur für die L,L-Isomeren waren authentische Proben vorhanden, deren R_F -Werte jeweils dem niedrigeren der für das Produkt gefundenen entsprach. Der zweite, höhere R_F -Wert wurde daraufhin den L,D-Isomeren zugeordnet.

Tab.5 Alkylierungsprodukte von L-AS'GlyOH

L-AS'GlyOH	R-Hal	L-AS'AS''OH	$R_f(L,G)$	$R_f(L,L)$	$R_f(L,D)$
$R_f(\text{authent. Probe})$					
L-LeuGlyOH	i-BuBr	L-LeuLeuOH	50	79	65
			50	78	
L-LeuGlyOH	BrProp	L-LeuGluOH	51	42	33
			50	40	
L-PheGlyOH	i-BuBr	L-PheLeuOH	51	80	70
			52	81	
L-PheGlyOH	BrProp	L-PheGluOH	50	42	36
			52	42	
L-GluGlyOH	i-BuBr	L-GluLeuOH	28	40	30
			27	39	
L-GluGlyOH	BrProp	L-GluGluOH	26	25	17
			27	24	
L-LysGlyOH	i-BuBr	L-LysLeuOH	14	19	16
			14	21	
L-LysGlyOH	BrProp	L-LysGluOH	18	17	9
			19	14	

$$R_f(L,G) = R_f(L-AS'GlyOH)$$

$$R_f(L,L) = R_f(L-AS'-L-AS''OH)$$

$$R_f(L,D) = R_f(L-AS'-D-AS''OH)$$

3.3. Diastereomerenverteilung

Die quantitative Bestimmung der diastereomeren Produkte L-AS'-L-AS''OH und L-AS'-D-AS''OH kann nicht über eine Messung der Drehwerte erfolgen: Die Partialdrehwerte $\Delta[\alpha]$ von AS' und AS'' ergeben zwar in erster Näherung additiv den Drehwert des Dipeptids ("optical superposition"), zwischen Diastereomerenpaaren wird jedoch die Elektronenverteilung so stark verändert, daß die Absorptionsbanden und die damit verknüpfte optische Drehung deutlich beeinflußt werden (12). Somit ist

$$\Delta[\alpha](\text{L-AS}') \text{ in L-AS'-L-AS''OH} \neq \Delta[\alpha](\text{L-AS}') \text{ in L-AS'-D-AS''OH}$$

Aus den Drehwerten ist die Diastereomerenverteilung also nicht mit befriedigender Genauigkeit zu errechnen.

Eine einfache Analysenmethode ergibt sich aus den unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten der Diastereomeren an Kationenaustauschern. Der Aminosäureanalysator liefert direkt quantitativ das Verhältnis der isomeren Dipeptide. Gleichzeitig wird über die quantitative Erfassung des Rests an nicht umgesetztem L-AS'GlyOH die chemische Ausbeute der Reaktion ermittelt.

In Tab.5 sind die relativen Konzentrationen der Reaktionsprodukte und der verbliebenen Ausgangssubstanz, die Diastereomerenverteilung und die optische Ausbeute der Umsetzungen zusammengefasst.

Die optische Ausbeute ist in diesem Fall definiert als Enantiomerenüberschuß:

$$\text{o.A.}[\%] = \frac{[\text{L-AS'-L-AS''OH}] - [\text{L-AS'-D-AS''OH}]}{[\text{L-AS'-L-AS''OH}] + [\text{L-AS'-D-AS''OH}]} \times 100$$

Der Zahlenwert in % entspricht der nach Drehwerten ermittelten optischen Ausbeute. Eine Korrektur bezüglich der optischen Reinheit der Ausgangssubstanz ist nicht notwendig, da Peptide mit einem D-AS'-Fragment analytisch nicht erfasst sind.

Alle Ansätze wurden 2- oder 3-mal durchgeführt; die angegebenen Werte sind jeweils die niedrigeren oder mittleren gemessenen.

Auf die Stereoselektivität wird in Kap.4 im einzelnen eingegangen.

Es sei angemerkt, daß zum Nachweis von Stereoselektivität der Diastereomerentrennung gegenüber Drehwertmessungen der Vorzug zu geben ist. Die optische Drehung unterliegt Einflüssen der Temperatur, der Konzentration und des Lösungsmittels und ist daher eine weniger zuverlässige Meßgröße als die direkt durch quantitative Analyse von Diastereomeren erhaltenen Enantiomerenverteilungen. Dem entspricht die jüngst von Valentine und Scott erhobene Forderung, Stereoselektivität möglichst nur noch aus dem Enantiomerenüberschuß zu bewerten (122).

Tab.6 Chemische und optische Ausbeuten der Alkylierungen an Cu(L-AS'glyO)

L-AS'GlyOH nmol/100 l	R-Hal	L-AS'-L-AS''OH nmol/100 l	L-AS'-D-AS''OH nmol/100 l	Ausb. %	$\frac{L-L}{L-D}$ o.Λ.
L-LeuGlyOH 1,48	i-BuBr	L-Leu-L-LeuOH 6,36	L-Leu-D-LeuOH 4,13	87,5	$\frac{100}{65}$ 21,2
L-LeuGlyOH 2,04	BrProp	L-Leu-L-GluOH 4,73	L-Leu-D-GluOH 5,23	83,0	$\frac{90,5}{100}$ 5,0
L-PheGlyOH 2,75	i-BuBr	L-Phe-L-LeuOH 5,75	L-Phe-D-LeuOH 3,50	77,1	$\frac{100}{61}$ 24,2
L-PheGlyOH 1,84	BrProp	L-Phe-L-GluOH 4,67	L-Phe-D-GluOH 5,49	84,7	$\frac{85}{100}$ 8,1
L-GluGlyOH 2,42	i-BuBr	L-Glu-L-LeuOH 4,53	L-Glu-D-LeuOH 5,05	79,8	$\frac{89,6}{100}$ 5,5
L-GluGlyOH 1,75	BrProp	L-Glu-L-GluOH 4,58	L-Glu-D-GluOH 5,67	85,4	$\frac{80,8}{100}$ 10,6
L-LysGlyOH 3,36	i-BuBr	L-Lys-L-LeuOH 4,17	L-Lys-D-LeuOH 4,47	72,0	$\frac{92,4}{100}$ 3,4
L-LysGlyOH 1,10	BrProp	L-Lys-L-GluOH 7,13	L-Lys-D-GluOH 3,76	90,8	$\frac{100}{52,7}$ 31,0

4. Stereoselektivität

4.1. Stereoselektivität in Aminosäure- und Dipeptid- komplexen

In Anbetracht der streng stereospezifisch ablaufenden biochemischen Reaktionen und des Auftretens von Metallionen als reaktiven Zentren ist Stereoselektivität in Komplexen mit biologisch wichtigen Liganden von einigem Interesse. Aminosäuren und Oligopeptide können offensichtlich den komplizierten stereochemischen Gegebenheiten eines Proteins nicht gerecht werden; sie bieten dafür den Vorteil der Übersichtlichkeit und der experimentellen Zugänglichkeit und sind zum Studium von Mechanismen auf der Molekülebene vorerst unerlässlich.

Da auch Untersuchungen an Metall-Proteinkomplexen häufig nur empirische Aussagen zulassen, konzentrieren sich Arbeiten über Stereoselektivität solcher Einheiten auf Aminosäurekomplexe als "Modelle". Ein Großteil des vorliegenden Materials befaßt sich mit Stabilitätskonstanten in Lösung, bevorzugt von Kupfer(II), daneben auch von Kobalt(II)-, Nickel(II)-, Zink(II)- und Kobalt(III)-Komplexen (15, 19, 28, 34-38). Letztere lassen allerdings wegen ihrer kinetischen Stabilität keine Unterscheidung zwischen thermo-

dynamischer und kinetischer Kontrolle zu.

Bei thermodynamisch kontrollierter Stereoselektivität von Kupfer(II)-Aminosäurekomplexen ist $\Delta \log K \neq 0$ (Gl.10).



$$\Delta \log K = \log(K_{\text{LD}} - K_{\text{LL}}) \quad \text{Gl.10}$$

Für die Enantiomeren einer Aminosäure gilt $\text{AS}' = \text{AS}''$

Die Gleichgewichte werden meist aus potentiometrischen Titrationskurven ermittelt. Eine weitere mögliche Meßmethode ist Ligandenaustauschchromatographie an polymergebundenen chiralen Aminosäurekomplexen (35).

Unterschiedliche Stabilitätskonstanten K_{LL} und K_{LD} (Gl.8-10) kommen dabei durch verschiedene Retentionszeiten von $\text{L-AS}''\text{O}^-$ und $\text{D-AS}''\text{O}^-$ an polymergebundenem $[\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{O})]^+$ zum Ausdruck.

Zusammengefaßt ergibt sich folgendes Bild:

- Binäre zweizählige Komplexe der "einfachen" Aminosäuren Ala, Val, Leu, Phe, Pro, Tyr, Try, Asp, Glu zeigen nach gründlichen Untersuchungen, vor allem von Gillard et al. und Pettit et al. keine Stereoselekti-

vität (123-128). Andere Autoren fanden dagegen signifikante $\Delta \log K$ -Werte (Gl.10) mit Asp, Pro, Val (69, 129, 130), und mit Cu(ProO)(TryO) (131).

- Durch Substitution an einer koordinierten Aminogruppe (z.B. N-Benzylvalin) wird ein weiteres asymmetrisches Zentrum geschaffen und die Stereoselektivität beträchtlich erhöht (132, 133). Dies gilt auch für über die Aminogruppe an einen polymeren Träger gebundene Aminosäuren in der Ligandenaustauschchromatographie (134-137). So trennt $[\text{Cu}(\text{L-ProO})]^+$ auf Polystyrol glatt racemisches Prolin in die Enantiomeren (113).

- Die höchsten $\Delta \log K$ -Werte wurden mit drei- oder mehrbindigen Aminosäuren nachgewiesen. Nach Angelici et al. bindet L- α -Carboxymethylvalin-Kupfer(II) L-Aminosäuren stärker als die D-Enantiomeren, z.B. Leu: $\Delta \log K = -0,81$ (138); vierbindige Aminosäurederivate verhalten sich analog (139,140). Bis-Histidinatokomplexe sind mit Kobalt(II), Nickel(II) und Zink(II) als Zentralatom in der racemischen, mit Kupfer(II) dagegen in der optisch aktiven Zusammensetzung stabiler (141-143).

- Nur drei Veröffentlichungen finden sich bis heute zur Stereoselektivität von Dipeptidkomplexen. Darin wird übereinstimmend festgestellt, daß L,L-konfigurierte Komplexe Cu(AlaAlaO), Cu(AlaPheO), Cu(LeuLeuO) und Cu(LeuTyrO) erheblich stabiler sind als die entsprechenden L,D- bzw. D,L-Isomeren (36,37, 144).

Die im folgenden zu erläuternde Stereoselektivität der beschriebenen Aldol- und Alkylierungsreaktionen kann, ohne daß dies unterscheidbar wäre, sowohl thermodynamischen als auch kinetischen Einflüssen unterliegen. Eine ähnliche Situation ergibt sich bei Reaktionen an kinetisch stabilen Kobalt(III)-Komplexen, auf die deshalb noch kurz eingegangen werden soll:

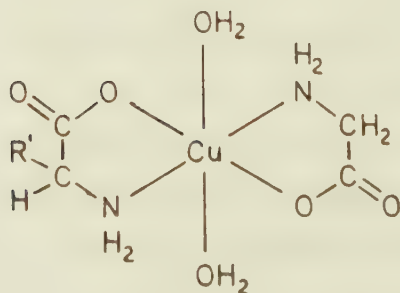
In den oktaedrischen Kobalt(III)-Komplexen sind stereoselektive Effekte immer durch die Konfiguration des chiralen Gesamtkomplexes bedingt. Ein definiertes Stereoisomeres "bevorzugt" jeweils die D- oder L-Form eines koordinierten Liganden. So bleibt z.B. beim basenkatalysierten Austausch der Protonen am α -C-Atom von $D\text{-[Co(en)}_2\text{(L-ValO)]}^{2+}$ (145), $[\text{Co(NH}_3)_3\text{(Gly-L-AlaO)]}^+$ (74, 118) oder $[\text{Co(Gly-L-AlaO)}_2]^-$ (115) immer mindestens teilweise die Konfiguration der Aminosäure erhalten. Selbst Glycin wird unter diesen Bedingungen "chiral": H/D-Austausch an $\Lambda R\text{-[Co(en)}_2\text{(N-Benzyl-GlyO)]}^{2+}$ ergibt zu 80% optischer Ausbeute S-(N-Benzyl)- $\alpha\text{-}^2\text{H-Glycin}$ (146, 147).

Murakami und Takahashi (148) gelang die erste asymmetrische Synthese von Threonin durch Reaktion des optisch aktiven $[\text{Co(en)}_2\text{(GlyO)]}^{2+}$ mit Acetaldehyd. Die Umsetzung wurde wiederholt und bis zu optischen Ausbeuten von 35% verbessert (149), und schließlich durch eine

Deutung des Reaktionsmechanismus ergänzt (100).

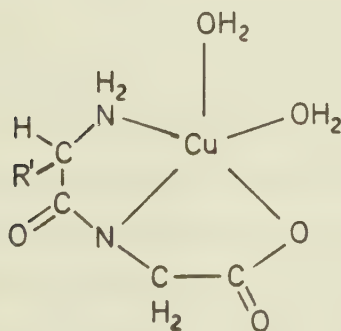
Belokon et al. beschrieben analoge Reaktionen mit Kobalt-Salicylidenglycinato-Komplexen (92, 150, 151).

Für die folgende Diskussion der stereoselektiven Faktoren wird auf der Grundlage des in Kap.1., 2.1. und 3.1. dargelegten Erkenntnisstands davon ausgegangen, daß in Lösung Komplexe $\text{Cu}(\text{L-AS'O})(\text{GlyO})$ in oktaedrischer Konfiguration 10 mit den Aminosäuren in E-trans-Stellung an den Äquatorialen Koordinationsstellen vorliegen. Die axialen Positionen sind von H_2O -Molekülen besetzt, die mehr oder weniger dem sterischen Einfluß der Substituenten R und R' unterliegen und dadurch aus der idealen axialen Stellung verschoben sind.



Der geringe Anteil an N-cis-koodinierten Komplexen wird nicht berücksichtigt, ebenso die Anteile an $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{O})_2$ und $\text{Cu}(\text{GlyO})_2$ und an mit Sicherheit in situ entstehendem $\text{Cu}(\text{AS}''\text{O})(\text{GlyO})$.

Übersichtlicher gestaltet sich die Beschreibung der Dipeptidkomplexe $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{GlyO})$. Die tetragonal-pyramidale Struktur 11 (anstelle einer oktaedrischen) ist bedingt durch die begrenzte "Spannweite" der verknüpften Fünfringe im N(Amino)-N(Peptid)-O(Carboxyl)-gebundenen Peptid. Die vierte Basisecke sowie die Spitze sind jeweils von H_2O besetzt. Möglicherweise bestehen schwache Wechselwirkungen mit einem weiteren H_2O -Molekül in der zweiten axialen Position, "durch die Pyramidenbasis hindurch".



Es ist nicht möglich zu entscheiden, ob die Stereochemie der Reaktionen an der α -CH₂-Funktion in Cu(L-AS'O)(GlyO) bzw. Cu(L-AS'GlyO) thermodynamisch oder kinetisch kontrolliert ist. Die wiedergegebenen Daten lassen zwar den Schluß auf das jeweils thermodynamisch günstigere enantiomere Produkt zu; es fehlen jedoch Daten zu den Aktivierungs- und Reaktionsenthalpien und zur Lage des Übergangszustands. Nichtsdestoweniger erscheint es sinnvoll, die Annäherung des Elektrophils an das Carbanion mit der gegenseitigen Wechselwirkung der Reste an den α -C-Atomen von Cu(AS'O)(AS''O) bzw. Cu(AS'OAS''O) zu vergleichen, die in unterschiedlichen Stabilitätskonstanten der Enantiomeren zum Ausdruck kommen.

4.2. Hydrophobe Wechselwirkungen

Optische Induktion bei Reaktionen von Cu(L-AS'O)(GlyO) oder Cu(L-AS'GlyO) beruht letztlich auf der dirigierenden Wirkung des Substituenten R' (in 10 und 11) an L-AS' auf den Angriff des Alkylhalogenids R-Hal. Dabei müssen R und R' in geeigneter Weise in Wechselwirkung treten. Wäre diese Wechselwirkung von sterischer Hinderung bestimmt, müßte man ein Überwiegen der "trans"-Substitution einheitlich bei allen Reaktionen erwarten. D.h. D-AS''OH bzw. L-AS'-D-AS''OH würden bevorzugt gebildet. Da das nicht der Fall ist, sondern ganz im

Gegenteil bei hohen optischen Ausbeuten die L-Enantiomeren im Produkt überwiegen (Tab.3 und 6), sind offenbar andere Effekte maßgebend.

Betrachten wir zuerst die Reaktionen unter Beteiligung unpolarer R' (AS' = Val, Leu, Pro, Phe, Thr) und R (R-Hal = Benzylchlorid, i-Butylbromid):

Hohe optische Ausbeuten zugunsten der L,L-Konfiguration liefern die Reaktionen von Cu(L-LeuGlyO) und Cu(L-PheGlyO) mit i-Butylbromid (21,2 bzw. 24,2%); d.h. das Verhältnis L-Leu-L-LeuOH zu L-Leu-D-LeuOH ist 100:65, und L-Phe-L-LeuOH zu L-Phe-D-LeuOH ist 100:61.

Der Angriff des Elektrophils erfolgt demnach bevorzugt auf der selben "Seite" des koordinierten Dipeptids, auf die auch der i-Butylrest des L-Leu-Fragments bzw. der Benzylrest des L-Phe-Fragments gerichtet ist.

Ersichtlich ist nicht sterische Hinderung entscheidend für die Stereoselektivität, sondern umgekehrt gegenseitige Anziehung von R und R'. Beides sind unpolare, hydrophobe Gruppen. Man weiß aus der Proteinchemie (152, 153), daß solche Gruppen dazu tendieren, sich unter Ausbildung hydrophober "Taschen" zusammenzulagern und so maßgeblich zur Festlegung der Tertiärstruktur von Polypeptiden beizutragen.

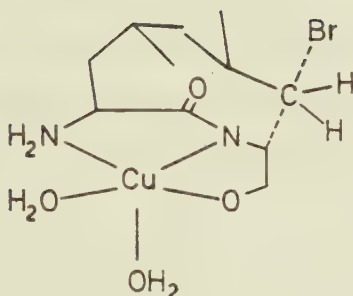
Dadurch wird der Verlust an Bindungsenergie der Wasserstoffbrücken minimalisiert, der beim Lösen eines un-

polaren Rests im wässrigen Medium notwendig eintritt. Außerdem ist die "Ordnung" der Wasserstruktur in der Umgebung eines hydrophoben Bereichs höher als in der ungestörten Lösung. Der daraus resultierende Entropieverlust wird ebenfalls durch Zusammenballung der unpolaren Reste zu einer hydrophoben Tasche mit kleiner gemeinsamer "Oberfläche" gering gehalten.

Notwendig spekulativ, aber nicht aus der Luft gegriffen ist demzufolge die Annahme des folgenden Mechanismus:

Nach der Deprotonierung der α -CH₂-Gruppe erfolgt ein nucleophiler Angriff des Carbanions am Alkylhalogenid; die Reaktion dürfte im wesentlichen S_N2-Charakter haben. Gleichzeitig wird der Alkylrest in hydrophober Wechselwirkung vom Substituenten an der L-AS' fixiert. 12 repräsentiert den Übergangszustand, der für den stereochemischen Verlauf der Reaktion maßgeblich ist. Molekülmodelle belegen die sterische Relevanz der dargestellten Wechselwirkung.

Es ist demnach sozusagen die Formation einer "Mikro-Mizelle" bestimmend für den stereoselektiven Reaktionsverlauf; ganz analog der Mizellenbildung bei der Faltung globulärer Proteine (s.4.5.)!



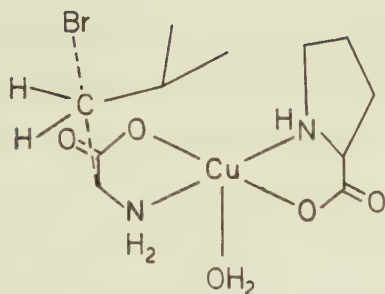
12

Die optische Ausbeute hängt ab von der hydrophoben Wirkung der Alkylreste sowie von der Geschwindigkeitskonstanten der Alkylierung. In diesem Sinne ist L-Phe wirksamer als L-Leu; Versuche mit anderen unpolaren Alkylhalogeniden wurden nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse stehen in schöner Übereinstimmung mit dem zuerst von Nakon und Angelici berichteten (36) und später bestätigten Befund (37, 144), nach dem in Kupfer(II)-Komplexen mit LeuLeuOH die L,L- bzw. D,D-Form erheblich stabiler ist als die racemische (L,D bzw. D,L). In dieselbe Kategorie unpolarer Wechselwirkungen fallen die Reaktionen von $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{O})(\text{GlyO})$, L-AS' = L-Val, L-Pro, L-Thr, mit Benzylchlorid und i-Butylchlorid.

Die Aussichten für optische Induktion sind hier offensichtlich wesentlich ungünstiger als bei den Dipeptiden, da das chirale Zentrum und das Carbanion weiter voneinander entfernt sind. Hydrophobe Wechselwirkungen können über das axial koordinierte Wasser hinweg nicht wirksam werden; es sei denn, das Wasser wird mehr oder weniger aus seiner Position verdrängt. Das scheint der Fall zu sein mit L-AS' = L-Pro (154). Die Alkylierung von $\text{Cu}(\text{L-ProC})(\text{GlyC})$ mit *i*-Butylbromid sollte aus sterischen Gründen, sofern man überhaupt Selektivität erwartet, zu D-Leu führen. Es ergibt sich aber ein geringer, jedoch signifikanter und reproduzierbarer Überschuss von L-LeuOH (optische Ausbeute 7,5%). Ursache dafür könnte analog der Argumentation für Dipeptide hydrophobe Wechselwirkung zwischen dem Pyrrolidinring des Prolins und dem *i*-Butylrest des angreifenden Agens unter Verdrängung eines axialen H_2O -Moleküls sein, 13.

In gleicher Richtung verläuft wahrscheinlich die Alkylierung mit Benzylchlorid. Leider ist der spezifische Drehwert von PheOH numerisch so klein ($[\alpha]_{\text{D}}^{\text{L-Phe}} = -4,5$), daß die ermittelte optische Ausbeute von 9% innerhalb der Fehlergrenze liegt; sie wurde allerdings in 2 Versuchen annähernd reproduziert.



13

Reaktionen mit L-AS' = L-Val und L-Thr liefern keine Enantiomerenüberschüsse in AS''. Die Seitenketten dieser Aminosäuren haben für eine dirigierende Wirkung nicht die erforderliche "Reichweite" und offensichtlich keinen Einfluß auf axial koordiniertes H₂O.

Diese Resultate spiegeln recht gut die geringe oder fehlende Stereoselektivität in den Stabilitätskonstanten der "einfachen" Aminosäuren wider (s. Kap.4.1.); jedoch finden sich für die nachgewiesene optische Induktion von L-Pro im System Pro/Leu dort keine entsprechenden Ergebnisse.

4.3. Polare Wechselwirkungen

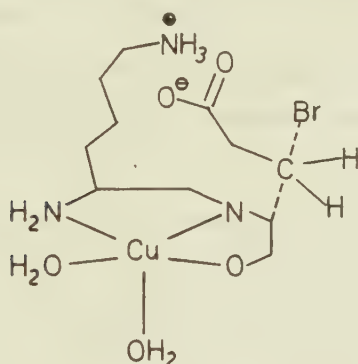
Gemeinsam diskutieren lassen sich Reaktionen von $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{O})(\text{GlyO})$ bzw. $\text{Cu}(\text{L-AS}'\text{GlyO})$, bei denen AS' eine positiv oder negativ geladene Seitenkette enthält, mit dem ebenfalls beim pH der Reaktion ionischen 3-Brom-propionsäureanion als Alkylhalogenid.

$\text{L-AS}' = \text{L-Lys}$ oder L-Glu ; beide tragen bei $\text{pH } 9,5 \pm 0,5$ geladene Substituenten am $\alpha\text{-C-Atom}$: $\text{pK } \omega\text{-NH}_3^+(\text{Lys}) = 10,5$ und $\text{pK } \omega\text{-COOH}(\text{Glu}) = 4,2$. Alkylierungen in Gegenwart von L-Lys , also bei entgegengesetzt geladenen Resten, produzieren jeweils einen beträchtlichen Überschuß an L-GluOH mit optischen Ausbeuten von 16% mit dem Amirosäure- und 31% mit dem Dipeptidkomplex. Letztere ist die höchste in dieser Arbeit gefundene optische Ausbeute; das Verhältnis L-Lys-L-GluOH zu L-Lys-D-GluOH beträgt 100 zu 52,7.

Es liegt nahe, einen Mechanismus analog dem bei hydrophoben Wechselwirkungen anzunehmen. Dies fällt umso leichter, als elektrostatische Wechselwirkungen entgegengesetzt geladener Gruppen einen direkt einsichtigen Faktor darstellen. Es sei betont, daß polare und unpolare Wechselwirkungen im wässrigen Medium von gleicher Größenordnung sein können. (153).

Wenn im Übergangszustand 14 des nucleophilen Angriffs des Carbanions an 3-Brompropionsäure dessen Carboxy-

latgruppe bindende ionische Wechselwirkung ($\Delta H = 10-20$ kcal/mol) mit der $\omega\text{-NH}_3^+$ -Funktion von Lysin eingeht, wird der sterische Verlauf der Reaktion so dirigiert, daß bevorzugt der L-Lys-L-GluO-Komplex entsteht. Genau dies wurde experimentell bestätigt.



14

Ganz ähnlich ist offenbar die Situation am analogen Aminosäurekomplex; die größere Entfernung von Lysinat und Glycinat bedingt eine geringere optische Ausbeute. Beweise für Wechselwirkungen entgegengesetzt geladener Seitengruppen in Kupfer-Komplexen mit Hist, Glu oder Asp und Arg, Lys oder Orn liegen vor aus Stabilitätskonstanten (38) und aus IR- und CD-Spektren (155-157).

Im Fall gleichsinnig geladener Reste, also bei den Reaktionen von $\text{Cu}(\text{L-GluO})(\text{GlyO})$ bzw. $\text{Cu}(\text{L-GluGlyO})$ mit 3-Brompropionsäureanion, sollte wegen elektrostatischer Abstoßung gerade die gegenläufige Stereoselektivität zu erwarten sein. Tatsächlich wird bei der Reaktion von $\text{Cu}(\text{L-GluGlyO})$ L-Glu-D-GluCH bevorzugt gebildet (o.A. = 10,6%).

Im Aminosäurekomplex $\text{Cu}(\text{L-GluO})(\text{GlyO})$ wird keine optische Induktion gefunden. Es bedarf offenbar der größeren "räumlichen Enge" des Dipeptids.

Wiederum finden sich bestätigende Befunde in den Stabilitätskonstanten, die im System $[\text{Cu}(\text{L-GluO})]^+ + \text{D- oder L-Glu}^-$ keine Selektivität zeigen (125, 128). Der Dipeptidkomplex wurde nicht vermessen.

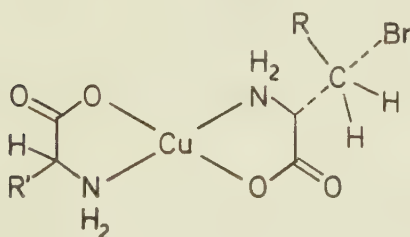
4.4. Sterische Hinderung

Nach den gefundenen Wechselwirkungen polarer und unpolarer Gruppen stellt sich die Frage, ob sterische Hinderung bei diesen Reaktionen überhaupt eine Rolle spielt.

Dazu werden die Alkylierungen betrachtet, bei denen die diskutierten hydrophoben oder polaren Wechselwirkungen nicht in Betracht kommen, d.h. Umsetzungen von $\text{Cu}(\text{L-AS'O})(\text{GlyO})$ bzw. $\text{Cu}(\text{L-AS'GlyO})$, in denen der Rest in AS' unpolar ist (AS' = Leu, Phe, Val, Pro, Thr) mit

3-Brompropionsäureanion, oder polar (AS' = Lys, Glu) mit Benzylchlorid oder i-Butylbromid.

Für die Aminosäurekomplexe findet sich in diesen Fällen im Rahmen der Meßgenauigkeit keine optische Induktion. Chirales Zentrum und Reaktionsort sind für rein räumliche Wechselwirkung zu weit voneinander entfernt (15). Dem entspricht, daß Enthalpiedaten und Stabilitätskonstanten solcher Kupfer(II)-Komplexe auf fehlende oder geringe Stereoselektivität schließen lassen (vgl. Kap.4.1.).



15

Entsprechende Untersuchungen an Dipeptidkomplexen liegen unseres Wissens nicht vor.

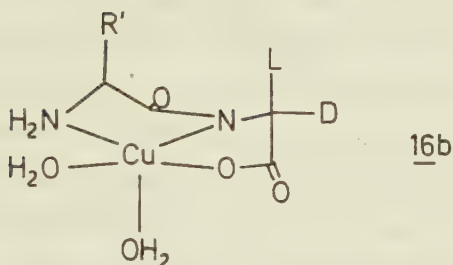
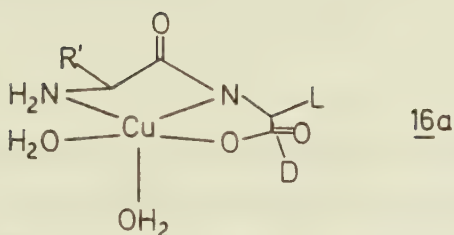
In 16 ist veranschaulicht, daß sterische Hinderung in Cu(AS'AS''O) möglich ist bei axialer Position der Substituenten R', kaum dagegen bei äquatorialer. Wenn R'

während der Reaktion die axiale Stellung einnimmt, ist der Angriff an der "pro-D-Seite" des Glycinfragments sterisch begünstigt, sofern keine außer räumlichen Wechselwirkungen in Kraft treten (16b). Bei Reaktion aus 16a heraus, mit äquatorialem R', sind pro-D- und pro-L-Angriff nicht ersichtlich unterschieden.

Dementsprechend wurde reproduzierbar eine geringe optische Ausbeute mit einem Überschuß an L-AS'-D-AS'-OH gefunden:

L-Leu-D-GluOH	o.A. 5 %
L-Phe-D-GluOH	o.A. 8,1%
L-Lys-D-LeuOH	o.A. 3,4%
L-Glu-D-LeuOH	o.A. 5,5%

Der relativ hohe Wert mit AS' = L-Phe kann ein erster Hinweis dafür sein, daß die in Kristallstrukturuntersuchungen nachgewiesene schwache Bindung zwischen Kupfer(II) und aromatischen Resten in Peptid-Seitenketten (158) auch in Lösung von Bedeutung ist. In diesem Fall würde der Benzylrest die axiale Stellung besetzen und so die höhere Stereoselektivität herbeiführen.



4.5. Aspekte der Proteinchemie

Globuläre Proteine erhalten durch Faltung des helical geordneten Polypeptids eine kompakte, komplizierte und genau definierte Raumstruktur. Diese "Tertiärstruktur" wird durch nicht-kovalente Bindungen herbeigeführt.

Die Stabilität dieser globulären Strukturen basiert im wesentlichen auf hydrophoben Wechselwirkungen der unpolaren Aminosäure-Seitenketten, die im Inneren des Globulins angeordnet sind; dazu kommen Ionenbindungen

zwischen geladenen Seitenketten und Wasserstoffbrückenbindungen der Peptidgruppen.

Es war bisher nicht bekannt, daß diese strukturbestimmenden Parameter auch bei Reaktionen an Peptiden wirksam werden können.

Dipeptide gewinnen durch Fixierung am Metall im Komplex eine ihnen in freier Form nicht eigene feste Konformation, die einem Ausschnitt aus der Sekundärstruktur der Proteine vergleichbar ist. Dadurch können bei den Alkylierungen die gleichen hydrophoben und ionischen Wechselwirkungen, auf denen die Tertiärstruktur der Proteine beruht, in den stereochemischen Verlauf der Reaktionen eingreifen. Einflüsse der sterischen Hinderung treten dabei in den Hintergrund.

Ausschließlich aus L-Aminosäuren bestehende Proteine sind in der Biochemie maßgeblich an der strikt stereospezifischen Synthese von L-Aminosäuren beteiligt. Es fällt auf, daß die in dieser Arbeit berichteten stereoselektiven Reaktionen mit hoher Stereoselektivität zugunsten der L-Konfiguration ausfallen (Tab.6).

Obwohl ein direkter Zusammenhang mit biochemischen Vorgängen nicht herstellbar ist, wird doch deutlich, wie selbst sehr kleine "Proteinfragmente" zur "Vererbung" der optischen Aktivität und der L-Konfiguration in der Lage sind.

5. Reaktionen an der α -Methylengruppe von Glycinato-Platin(II)-Chelatkomplexen

5.1. Phosphinhaltige Glycinato-Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe

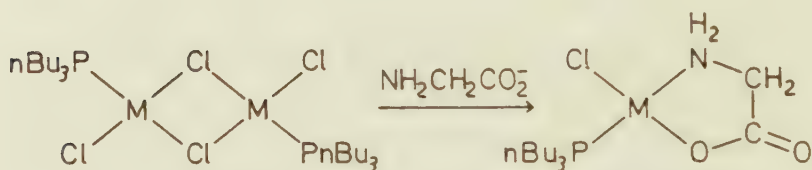
Im Vergleich zu den bisher behandelten Kupfer(II)-Komplexen sind Aminosäurekomplexe mit Platin(II) als Zentralatom kinetisch und thermodynamisch außerordentlich stabil. Es erschien von Interesse, Reaktionen am koordinierten Glycinat-Liganden in solchen stabilen Komplexen zu untersuchen.

Seit der ersten Synthese von $\text{Pt}(\text{GlyO})_2$ durch Ley und Ficken im Jahre 1912 (159) wurden fast alle nur denkbaren binären und ternären Komplexe $\text{Pt}(\text{AS}'\text{O})(\text{AS}'\text{O})$ beschrieben. Zahlreiche grundlegende Arbeiten stammen von Volshtein und Mitarbeitern (160-162 und dort zit. Lit.).

Für die hier zu untersuchenden Reaktionen am Liganden erwiesen sich die Komplexe $\text{cis- und trans-Pt}(\text{GlyO})_2$, $\text{trans-Pt}(\text{L-ProO})(\text{GlyO})$ und $(\text{C}_2\text{H}_4)\text{PtCl}(\text{GlyO})$, hergestellt nach (163-165), wegen ihrer geringen Löslichkeit bzw. Stabilität im alkalischen Medium als nicht geeignet.

Brauchbar ist dagegen $(\text{n-Bu}_3\text{P})\text{PtCl}(\text{GlyO})$ 18; der Tributylphosphinligand erhöht die Löslichkeit z.B. in Methanol drastisch.

Der Komplex ist aus der Cl-verbrückten Verbindung $(n\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{PtCl}_4$ 17 (166) mit Natriumglycinat unter Spaltung der Cl-Brücken und Substitution eines Chlorids zugänglich.



17

18: M = Pt

19: M = Pd

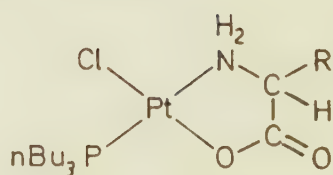
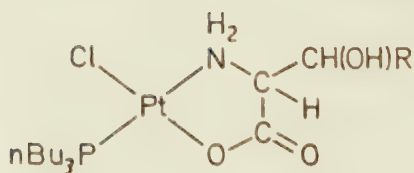
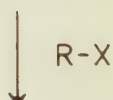
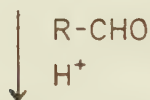
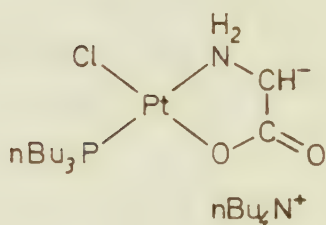
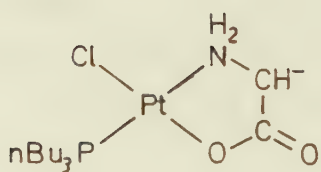
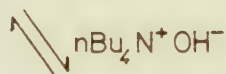
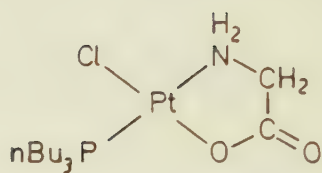
Analog wurde die entsprechende Palladiumverbindung 19 erhalten.

Die P-Pt-N-trans-Struktur ergibt sich aus dem primären Angriff der Aminogruppe am Platin, der durch den starken trans-Effekt des Phosphinliganden gelenkt wird. Die charakteristischen IR-Absorptionen sind in Tab.7 zusammengefaßt.

5.2. Aldolreaktionen und Alkylierungen

Umsetzungen von (n-Bu₃P)PtCl(GlyO) mit Acet- oder Benzaldehyd und mit Benzylchlorid oder Dimethylsulfat in Methanol ergeben schon mit sehr geringem Basenzusatz z.T. quantitativ den Threoninato- 20, Phenylserinato- 21, Alaninato- 22 bzw. Phenylalaninato- 23 -Komplex. Bei den Alkylierungen wurde wiederum Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zugesetzt; im Gegensatz zu den Reaktionen an Kupferkomplexen sind jedoch katalytische Mengen ausreichend. Die Palladiumverbindung zersetzt sich im alkalischen Medium.

Im IR-Spektrum der Komplexe 20-23 (Tab.7) sind die Amino- und Carboxylatbanden gegenüber der Ausgangssubstanz unverändert; dies schließt einen Angriff am N- oder O-Donor aus. Im übrigen zeigen die IR-Spektren die erwarteten Veränderungen.



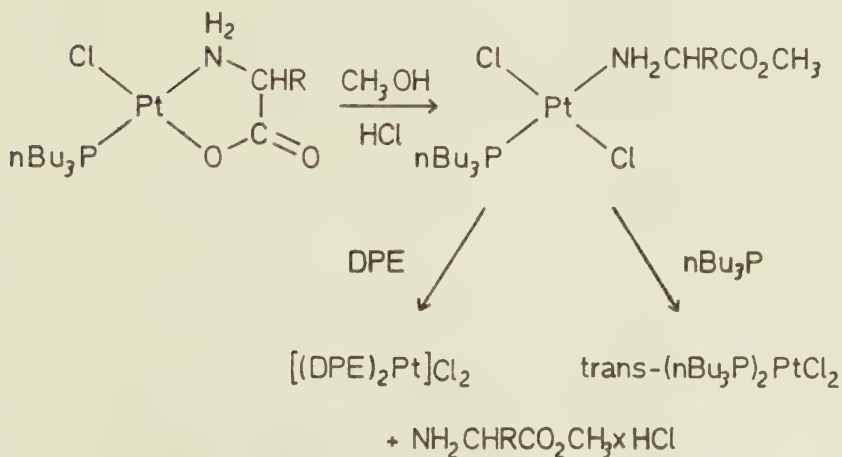
20: R = CH₃

22: R = CH₃

21: R = C₆H₅

23: R = CH₂-C₆H₅

Zum analytischen Nachweis des Reaktionsverlaufs wurden die entstandenen Aminosäuren vom Platin(II) abgespalten. Durch Umsetzung mit HCl und Phosphin in Methanol erhält man die Methylester-Hydrochloride, die wie die daraus mittels Hydrolyse gewonnenen freien Aminosäuren dünn-schichtchromatographisch durch Vergleich der R_f -Werte mit denen authentischer Proben sowie IR-spektroskopisch und anhand der Schmelzpunkte identifiziert wurden.



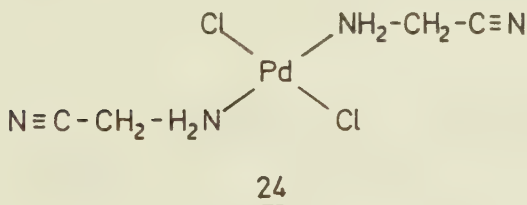
DPE = 1.2.-Bis(diphenylphosphino)äthan

Tab. 7 Charakteristische IR-Absorptionen der Verbindungen 18-23 und 26
sowie von cis-Pt(GlyO)₂ z. Vgl. (fest in KBr)

	$\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$	$\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$	$\nu_{\text{as}} \text{C=O}$	δNH_2	$\nu_{\text{s}} \text{C-O}$	$\nu_{\text{M-N}}$	$\nu_{\text{M-Cl}}$
<u>cis-Pt(GlyO)₂</u>	3206 s	3155 m	1640 ss	1590 m	1355 s	400 m	
18	3230 s	3120 m	1660 ss	1585 m	1376 m	380 m	333 m
19	3230 s	3120 m	1642 ss	1582 m	1378 m	375 m	325 m
20	3200 m	3080 w	1640 ss	1579 w	1379 m	400 w	325 m
21	3180 s	3110 s	1636 ss	1585 m	1375 s	391 w	333 m
22	3230 s	3115 w	1653 ss	1587 m	1378 m	378 w	332 m
23	3170 m	3090 w	1650 ss	1585 w	1379 m	377 w	332 m
26			1631 ss	1589 sh	1370 m		338 w

Um Reaktionen an der α -Methylengruppe auch im Neutralen durchführen zu können, wurde Glycinonitril als Ligand eingesetzt; die Nitrilgruppe sollte eine noch stärkere Acidifizierung der α -CH₂-Funktion bewirken.

Durch Umsetzung von PdCl₂ mit Glycinonitrilhydrochlorid wurde trans-PdCl₂(NH₂CH₂CN)₂ 24 erhalten. Die trans-Struktur ergibt sich aus dem Auftreten nur einer ν Pd-Cl-Schwingung im IR. Die Lage der ν C=N-Bande bei 2260cm⁻¹ beweist, daß die Nitrilgruppe nicht koordiniert ist.



In neutralem Medium durchgeführte Umsetzungen von 24 mit Aldehyden führen nicht zur Reaktion; bei Zugabe von Alkali tritt Zersetzung ein.

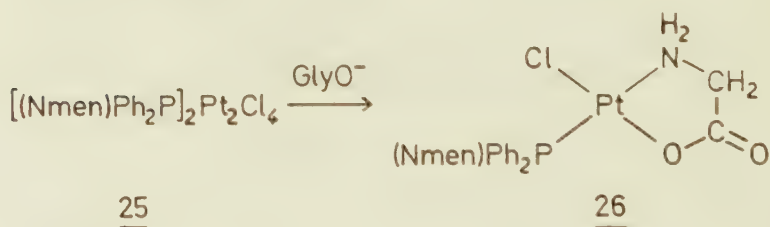
Der analoge Platin(II)-Komplex war nicht zugänglich; aus K₂PtCl₄ und Glycinonitrilhydrochlorid entsteht stattdessen ein Glycinamidato-Chelatkomplex.

Charakteristische IR-Banden sind ν C=O (1640cm⁻¹) und ν NH₂ (3515cm⁻¹, sehr stark, 3230 und 3105cm⁻¹).

Ähnliche Reaktionen wurden von Duckingham et al. (167) und Komorita et al. (168) bei anderen Metallen beobachtet.

Aus Untersuchungen an Aminoacidato-chloro-olefin-Platin(II)-Komplexen geht hervor, daß optische Induktion "über das Metall hinweg" zwischen Olefin und optisch aktiver Aminosäure wirksam sein kann (169, 170).

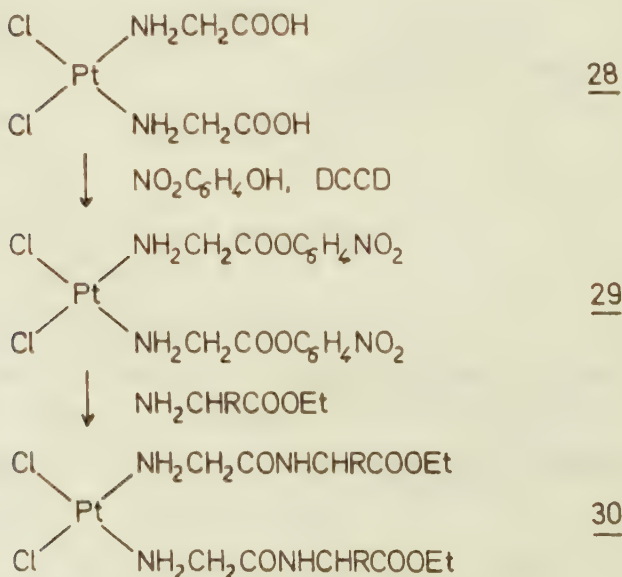
Es wurde deshalb aus chiralem Neomenthyl-diphenylphosphin über den Chloro-verbrückten Komplex 25 durch Reaktion mit Natriumglycinat in flüssigem Naphthalin $[(Nmen)Ph_2P]PtCl(GlyO)$ 26 synthetisiert.



Nmen = Neomenthyl

Obwohl das Molekülmodell durchaus für die Möglichkeit von Stereoselektivität bei der Reaktion am Glycinat spricht, wird nach Umsetzung mit i-Butylbromid und anschließender Abspaltung der entstandenen Aminosäure nur racemisches Leucin isoliert.

Die hohe kinetische und thermodynamische Stabilität der Pt-N-Bindung wurde von Beck und Purucker dazu genutzt, Peptidsynthesen an der freien Carboxylgruppe mit Platin als Schutzgruppe durchzuführen (171-174). Die Reaktivität der Carboxylfunktion ist im Komplex offenbar kaum verändert; es kann die übliche Peptidsynthese nach Wunsch und Meygand (175) zur Anwendung kommen. Ebenso ist aus nach Gl.11 dargestelltem $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyOH})_2$ mit 4-Nitrophenol und Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD) als Kupplungsreagens der N-geschützte Aktivesterkomplex 29 zugänglich, der seinerseits glatt mit Aminosäure- oder Dipeptidester zum Di- bzw. Tripeptidesterkomplex abreagiert (Gl.12).

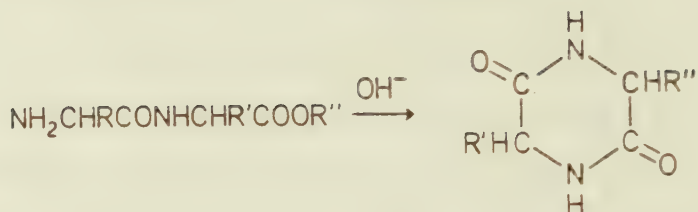


Auf diesem Wege wurden in der vorliegenden Arbeit $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{Gly-L-SerOEt})_2$ und $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyGlyOEt})_2$ hergestellt; die Verbindungen werden in Kap.6.2. beschrieben. Analyse, IR-Spektren und die gelbliche Farbe der Komplexe weisen darauf hin, daß Nebenreaktionen und die Isomerisierung zur trans-Verbindung im Laufe der Reaktionsschritte nicht vermeidbar sind. Da der Verbindungstyp wegen seiner cytostatischen Wirkung (s. Kap.6.3.) zunehmend an Interesse gewann, suchten wir nach einfacheren Synthesewegen zu reineren Produkten.

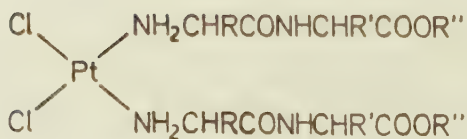
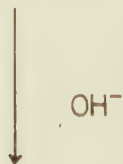
6.2. Direkte Synthesen

cis-Dichloro-diamin-Platin(II)-Komplexe entstehen häufig bei der Umsetzung von Aminen mit K_2PtCl_4 . Der trans-Effekt des Chlorid-Liganden dirigiert dabei den Angriff des zweiten Amins in die cis-Position zum ersten. Ist der Überschuß an Amin nicht zu groß, bleibt die Reaktion beim Neutralkomplex stehen (176).

Entsprechend wurden in wässriger Lösung stöchiometrische Mengen von K_2PtCl_4 und Dipeptidesterhydrochlorid eingesetzt. Während 24 Stunden bei Raumtemperatur wird KOH zur Freisetzung des Peptids zugetropft. Gibt man die Base sofort vollständig zu, entstehen vor allem die Diketopiperazine durch intramolekulare Peptidbildung:



Bei langsamer Reaktionsführung sind dagegen die gewünschten Komplexe in guter Ausbeute und ausschließlich in der cis-Konfiguration zugänglich:

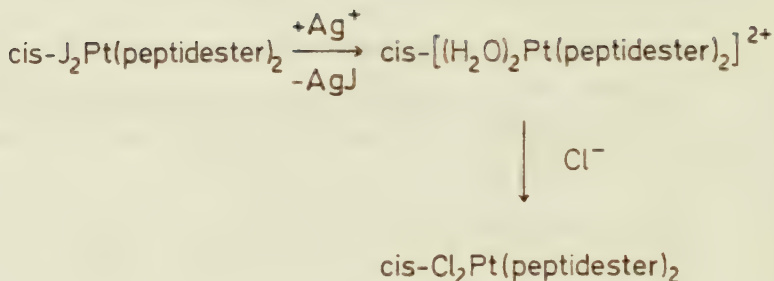


Dieses Verfahren war erfolgreich mit den Peptiden GlyGlyOH, Gly-L-SerOH, Gly-L-LeuOH, L-LeuGlyOH und L-AlaGlyOH. Es fand seine Grenze mit Dipeptidestern, die sehr rasch Diketopiperazine bilden, wie GlyPheOH, und mit höheren Peptiden. Letztere liefern Mischungen von cis- und trans-Komplex; offenbar reicht der trans-Effekt des Chlorids nicht aus, um die sterisch anspruchsvolleren Tri- und Tetrapeptidester in cis-Stellung zu bringen.

Jodid ist sowohl eine bessere austretende Gruppe in S_N2 -Reaktionen als auch ein Ligand mit wesentlich stärkerem trans-Effekt als Chlorid. Die Verwendung von K_2PtJ_4 statt K_2PtCl_4 sollte also zu höheren Reaktionsgeschwindigkeiten bei gleichzeitiger selektiver Bildung des cis-Produkts führen. Dadurch lassen sich die Reaktionen zum Diketopiperazin und zum trans-Komplex zurückdrängen.

In der Tat wurden so die reinen cis-Komplexe mit Gly-L-PheOEt, GlyGlyGlyOEt, L-LeuGlyGlyOEt und AlaAlaAlaOMe in recht guter Ausbeute erhalten.

Da sich die Jodo-Komplexe nicht zur Verwendung als Cytostatika eignen, mußten sie noch in die Chloroverbindungen überführt werden. Dies gelang durch Umsetzung mit Ag^+ , wobei die Diaquokomplexe entstehen, und anschließender Substitution des H_2O -Liganden durch Chlorid:

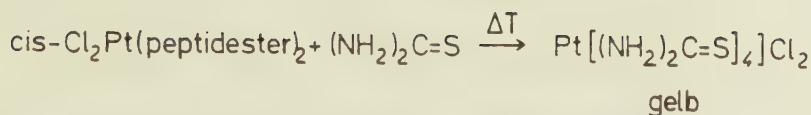


Die cis-Konfiguration der Komplexe bleibt bei dieser Operation erhalten.

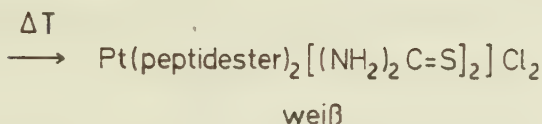
Zum chemischen Nachweis der cis-Struktur wurden die Komplexe dem "Kurnakov-Test" unterworfen, der qualitativ die Unterscheidung von cis- und trans- $\text{Cl}_2\text{Pt(amin)}_2$ durch Reaktion mit Thioharnstoff erlaubt (177). Farbe, IR-Spektrum und Stickstoffanalyse der gemäß Gl.13 erhaltenen Produkte schließen wesentliche Anteile an trans-Verbindungen, die nach Kurnakov

$\text{Pt(peptidester)}_2[(\text{NH}_2)_2\text{C=S}]_2\text{Cl}_2$ liefern sollten, aus.

Sämtliche durch direkte Synthese gewonnenen Peptidesterkomplexe fallen als weiße Pulver an. Sie sind mäßig löslich in Wasser und somit für pharmakologische Untersuchungen geeignet.

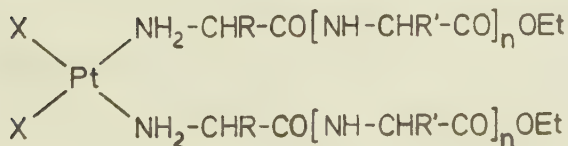


Gl. 13



6.3. IR-Spektren

Die charakteristischen IR-Banden der Verbindungen 30 sind in Tab.8 zusammengefaßt; zum Vergleich sind die Daten von $\text{trans-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyOEt})_2$ (172) angeführt.

30

X = Cl, J

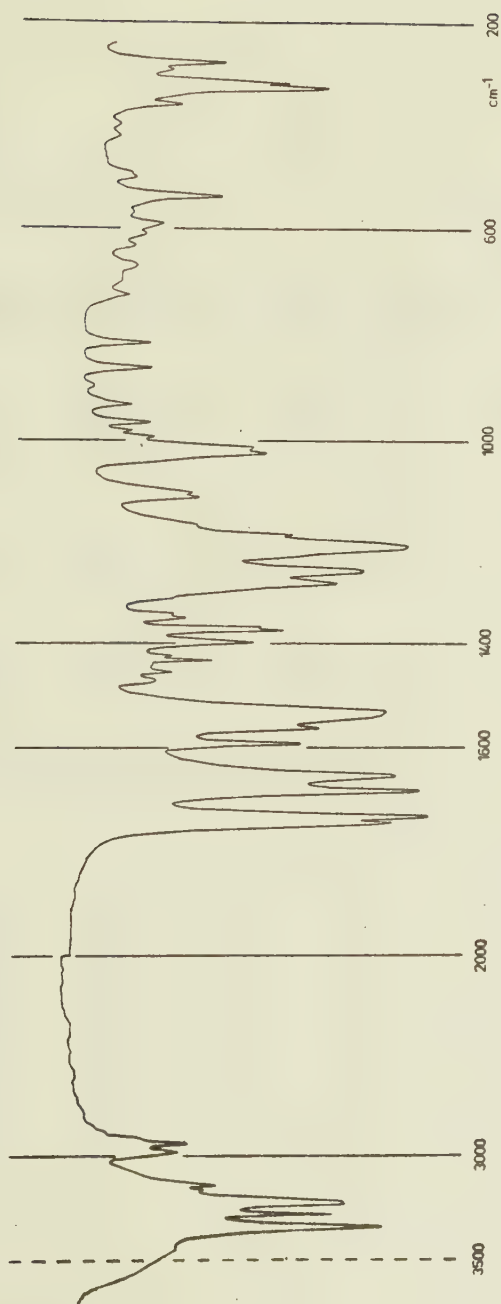
n = 0, 1

Die geringe Symmetrie der cis-Komplexe bedingt bandenreiche Spektren; charakteristisch ist das Auftreten symmetrischer und antisymmetrischer Schwingungen. Charakteristische Banden, die in den cis-Verbindungen zweifach, im trans-Komplex dagegen nur einfach erscheinen, sind $\nu_{\text{C=O}}$ (Ester) und $\nu_{\text{Pt-Cl}}$.

Neben den tabellierten Absorptionen erscheinen bei allen Komplexen starke Banden bei $1200-1215 \text{ cm}^{-1}$ ($\omega\text{-NH}_2?$), bei $1017-1030 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C-N?}}$) und bei $351-370 \text{ cm}^{-1}$ ($\delta \text{C-O-N?}$). Die Zuordnung der symmetrischen und antisymmetrischen $\nu_{\text{Pt-Cl}}$ ($317-341 \text{ cm}^{-1}$) entspricht zahlreichen Literaturwerten (176, 178) und ist zusätzlich gesichert durch das Fehlen dieser Banden im freien Liganden und in den Jodo-Komplexen.

Dagegen unterliegen die $\nu_{\text{Pt-N}}$ -Absorptionen starken Schwankungen in Lage und Intensität, abhängig von weiteren Liganden, von der Konfiguration am Platin und von Substituenten am Stickstoff (176, 178, 179).

In der vorliegenden Serie kommen nach Vergleich der Chloro- und Jodo-Komplexe bzw. der freien Liganden Bandenlagen um 530 und 605 cm^{-1} in Betracht. Entsprechend dem höheren trans-Effekt des Jodids sind die $\nu_{\text{Pt-N}}$ -Banden der Jodokomplexe gegenüber den Chloroverbindungen um ca. 10 cm^{-1} nach kleineren Wellenzahlen verschoben.

IR-Spektrum von $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyglyOH})_2$ 30a (fest in KBr)

Tab.8 Charakteristische IR-Absorptionen der cis-Dipeptidesterkomplexe 30
sowie von trans-Cl₂Pt(GlyGlyOEt)₂ (cm⁻¹, fest in KBr)

		ν_{NH_2}	$\nu_{\text{C=O}}$ Ester	$\nu_{\text{C=O}}$ Amid I	δ_{NH_2} +Amid II	$\nu_{\text{Pt-Cl}}$
30a	cis-Cl ₂ Pt(GlyGlyOEt) ₂	3339s 3217m 3118w	1744s 1733s	1638s 1654s	1592m 1563m 1534s	331m 320m
b	cis-J ₂ Pt(GlyGlyOEt) ₂	3312m 3229m 3095sh	1733s 1717s	1679sh 1664s	1608m 1556s 1536s	
c	cis-Cl ₂ Pt(GlySerOEt) ₂	3355m 3241m 3090sh	1735s 1726s	1680sh 1659s	1581m 1540s	336m 323w
d	cis-Cl ₂ Pt(GlyLeuOEt) ₂	3324sh 3218m 3080sh	1735s 1726sh	1680sh 1671s	1589sh 1543s	331sh 321m
e	cis-Cl ₂ Pt(LeuGlyOEt) ₂	3315s 3200m 3095w	1748s 1738sh	1685s 1666s	1576m 1540s	335sh 325m
f	cis-Cl ₂ Pt(GlyPheOEt) ₂	3320m 3235m 3150w	1735s 1726s	1684s 1665s	1581m 1542s	332m 323m

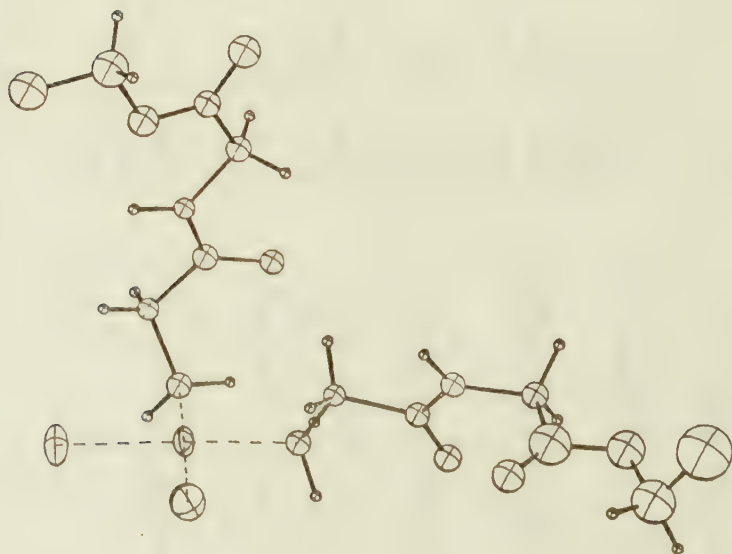
Fortsetzung Tab.8

30g	cis-J ₂ Pt(GlyPheOEt) ₂	3325m	3275m	1734s	1678sh	1573m	
		3222m	3150w	1727s	1666s	1538s	
h	cis-Cl ₂ Pt(Gly ₃ OEt) ₂	3362s	3298m	1739s	1683s	1578m	341w
		3240m	3140w	1727s	1654s	1549s	330w
		3080w				1532s	
i	cis-Cl ₂ Pt(Ala ₃ OMe) ₂	3370m	3265s	1745sh	1671sh	1580sh	329m
		3200m	3109w	1733s	1656s	1544s	317m
k	cis-J ₂ Pt(Ala ₃ OMe) ₂	3380sh	3265s	1742sh	1676sh	1578sh	341w
		3218sh	3095m	1728s	1653s	1535s	321w
l	cis-Cl ₂ Pt(LeuGly ₂ OEt) ₂	3310m	3195m	1737s	1681s	1585sh	332sh
		3105w			1663s	1551s	327m
	trans-Cl ₂ Pt(GlyGlyOEt) ₂	3318m	3292sh	1732s	1677m	1577m	340w
		3245m	3200sh		1650s	1560m	
		3130w				1531m	

6.4. Struktur von $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyOEt})_2$

Während die Peptidkomplexe im allgemeinen als pulverförmige Substanzen ausfallen, konnte $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{Gly}_2\text{OEt})_2$ 30a auf dem Syntheseweg über den Jodo-Komplex kristallin erhalten werden.

Die Röntgenstrukturanalyse (s. Abb.) bestätigt die cis-Konfiguration im planar-quadratischen Komplex. Es sind keine intramolekularen Wechselwirkungen, wie etwa H-Brücken, zwischen den Peptid-Liganden erkennbar.



Im Vergleich der Kupfer(II)- und der Platin(II)-Dipeptidkomplexe und in Anbetracht der wachsenden Aktivierung der N-H(Peptid)-Deprotonierung nach $\text{Ni(II)} < \text{Pd(II)} < \text{Pt(II)}$ (s.Kap.3.1.) erhebt sich die Frage, warum einzähnige, N(Amino)-koordinierte Platin-Dipeptidkomplexe stabil sind.

Auch andere Autoren erhielten selbst im alkalischen Medium keine dreizähnigen Verbindungen (180, 181); nach langem Erhitzen ist in schlechter Ausbeute N(Amino)-N(Peptid)-koordiniertes $\text{Pt}(\text{GlyGlyOH})_2$ zugänglich (182).

Ersichtlich fehlen zwei Voraussetzungen zur Deprotonierung der Peptidgruppe: Kinetische Labilität der Metall-Chlorid-Bindung und die Möglichkeit zur dreifachen Koordination des Peptids. Letztere ist möglicherweise wegen der Größe des Pt^{2+} -Ions erschwert; der maximale durchschnittliche Metall-Ligand-Abstand in planar-quadratisch koordinierten Dipeptiden (1,97 Å) ist kleiner als die üblichen Pt(II)-O- bzw. Pt(II)-N- Bindungslängen (1,98-2,08 Å).

Diese Argumentation wird gestützt durch die extrem leichte Deprotonierung der Peptidgruppe im Fall von Peptidbrücken (183) bzw. größeren Ringsystemen, wie in $\text{Pt}(\text{GlyMetOH})$ (13).

6.5. Antitumorwirkung

1969 berichteten Rosenberg et al. (55) erstmals über die tumorhemmende Wirkung von cis-Dichloro-diamin-Platin(II). Der Komplex wurde nach gründlichen Untersuchungen in die klinische Therapie von Tumoren eingeführt (56, 184). Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit der Variation des Amin- und des Halogen-Liganden sowie mit ähnlichen Platin(II)-Verbindungen und ihrer pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfung (185-190). Auch die cytostatische Aktivität wässriger Lösungen von K_2PtCl_4 und GluOH bzw. SerOH wurde kürzlich mitgeteilt (191).

Entscheidend für die Wirksamkeit ist das Vorhandensein zweier cis-ständiger substituierbarer Liganden am Platin; die cis-Dichlorokomplexe wurden bisher nicht übertroffen (184, 185, 189, 190, 192). Offenbar wird das Chlorid durch nucleophile biologische Liganden substituiert. Der Nachweis von N^7 -gebundenen Platin-Komplexen mit Guanosin (57, 193) bzw. DNA (58) läßt Guanosin in DNA unter den vielen möglichen biologischen Substraten als reaktiver Partner hervortreten. Dementsprechend wird die Verknüpfung komplementärer DNA-Stränge durch Platin und damit die Verhinderung der Replikation als Ursache der cytostatischen Wirkung diskutiert (56, 185, 194).

Auch die Natur des Amin-Liganden ist von erheblichem, aber noch nicht theoretisch geklärtem Einfluß auf die Wirksamkeit von $\text{cis-Cl}_2\text{Pt(amin)}_2$ (185, 187-189) in der Chemotherapie von Tumoren. Nun ist bekannt, daß neoplastisches Gewebe gegenüber Normalgewebe verstärkt Peptide und Proteine aufnimmt. Dies beruht auf einem aktiven Transport höhermolekularer Verbindungen, die durch Diffusion nicht in die Zelle gelangen, durch die Membran der Tumorzellen (Pinozytose) (195).

Unsere Verbindungen $\text{cis-Cl}_2\text{Pt(Peptidester)}_2$ wurden unter der Annahme hergestellt, daß sie durch Pinozytose selektiv in Krebszellen angereichert werden können; die Peptidliganden dienen als Carrier für die cytostatisch wirksame Gruppierung $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}$.

Umfangreiche in vitro- und in vivo-Prüfungen wurden von H. Schönenberger und H. Seidenberger am pharmazeutischen Institut der Universität München durchgeführt; die Ergebnisse sind zum Teil veröffentlicht (196).

$\text{cis-Cl}_2\text{Pt(GlyGlyOEt)}_2$ zeigt eine ähnliche Wirksamkeit gegenüber Tumoren wie $\text{cis-Cl}_2\text{Pt(NH}_3)_2$, die Toxizität ist jedoch wesentlich geringer. Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit der Umgehung des durch die sehr geringe therapeutische Breite von $\text{cis-Cl}_2\text{Pt(NH}_3)_2$ bedingten Behandlungsrisikos.

Eine Untersuchung der Verteilung von Platin in den Organen tumortragender Mäuse wurde mittels Neutronen-

aktivierungsanalyse am Institut für Radiochemie der Technischen Universität München von R. Zeisler und F. Lux unternommen. Entsprechend unserer Annahme ist Platin in den Krebszellen z.B. gegenüber den gesunden Leberzellen (dort finden sich üblicherweise die höchsten Konzentrationen applizierter Pharmaka) bis zum Faktor 4 angereichert. Mit $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ wird keine Anreicherung gefunden. Die geringere Toxizität von $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyOEt})_2$ erklärt sich also aus dem selektiven Transport des Komplexes in die Tumorzellen.

Eine vorläufige Untersuchung der übrigen beschriebenen Peptidesterkomplexe erbrachte keine weitere Steigerung der tumorhemmenden Wirkung. Insbesondere ist sowohl $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyOH})_2$ als auch $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyGlyOH})_2$ weniger effektiv als $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyOEt})_2$.

7. N-Dithiocarboxy-aminosäurekomplexe

7.1. Synthesen

Schließlich soll nach den Reaktionen an der α -Methylen- und der Carboxyl-Gruppe metallkoordinierter Aminosäuren und Peptide über Reaktionen der Aminogruppe berichtet werden.

Metallkomplexe von Dithiocarbamaten 31 sind in großer Zahl bekannt, vor allem aus dem Arbeitskreis Delépine (197), und in Übersichtsartikeln zusammengefaßt (198-201).



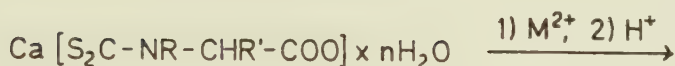
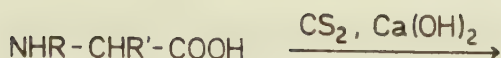
N-Dithiocarbonsäuren von α -Aminosäuren 32 (202-206) finden in der Veterinärmedizin Verwendung (207-208). Metallkomplexe von 32 wurden bisher nicht isoliert, jedoch in Lösung nachgewiesen und als Maskierungsmittel für die Komplexometrie vorgeschlagen (209-217).



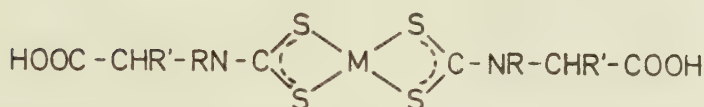
Metallkomplexe von N-Dithiocarboxy-aminosäuren 33 sind von Interesse, weil ihr Entstehen im Organismus als Ursache der Giftwirkung von CS_2 diskutiert wird (218). Unter diesem Gesichtspunkt wurde die Einschlebung von CS_2 in die Metall-N-Bindung von Aminosäurekomplexen untersucht. Weiterhin kann man Verbindungen 33 als N-geschützte Aminosäuren auffassen; die "Schutzgruppe" sollte sich acidolytisch unter Rückgewinnung der Aminosäure abspalten lassen.



α -Aminosäuren reagieren im Basischen mit Schwefelkohlenstoff zu N-Dithiocarboxy-aminosäureanionen, die als wasserhaltige Calciumsalze isoliert werden können (203, 209). Aus wässrigen Lösungen solcher Verbindungen aus Glycin, Sarkosin und Prolin lassen sich nach Zugabe von PtCl_4^{2-} , PdCl_4^{2-} bzw. Ni^{2+} -Salzen und anschließendem Ansäuern die planaren N-Dithiocarboxy-aminosäurekomplexe 34 ausfällen (Gl.14):

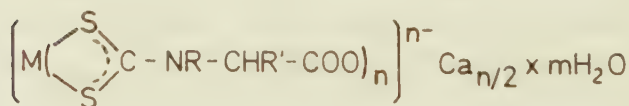


Gl.14

34

	M	R	R'	
<u>34a</u>	Pt	H	H	= Pt(S ₂ CGlyOH) ₂
b	Pd	H	H	= Pd(S ₂ CGlyOH) ₂
c	Ni	H	H	= Ni(S ₂ CGlyOH) ₂
d	Pt	CH ₃	H	= Pt(S ₂ CSarOH) ₂
e	Pd	CH ₃	H	= Pd(S ₂ CSarOH) ₂
f	Ni	CH ₃	H	= Ni(S ₂ CSarOH) ₂
g	Pt	-(CH ₂) ₃ -		= Pt(S ₂ CProOH) ₂
h	Pd	-(CH ₂) ₃ -		= Pd(S ₂ CProOH) ₂
i	Ni	-(CH ₂) ₃ -		= Ni(S ₂ CProOH) ₂

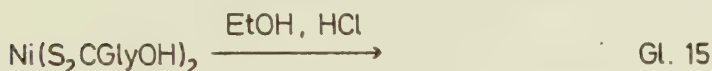
Unterbleibt das Ansäuern, so fallen beim Eindunsten der Lösung die Salze 35 mit stark wechselndem Wassergehalt aus. Neben Ni(II)-, Pd(II)- und Pt(II)-Verbindungen lassen sich solche Komplexsalze 35 auch mit Fe(II), Co(II), Cu(II) und Rh(III) gewinnen. IR-Spektren und Analysen bewiesen das Vorliegen solcher Komplexe mit $n = 2$ und 3 ; der Wassergehalt ist jedoch kaum reproduzierbar. So wurden z.B. Substanzen der Zusammensetzung $[\text{Pt}(\text{S}_2\text{CPro})_2]_2\text{Ca} \cdot 5-6 \text{ H}_2\text{O}$ 35a, $[\text{Co}(\text{S}_2\text{CProC})_2]_2\text{Ca} \cdot 3-5 \text{ H}_2\text{O}$ 35b und $[\text{Rh}(\text{S}_2\text{CGLyC})_3]_2\text{Ca}_3 \cdot 4-6 \text{ H}_2\text{O}$ 35c isoliert. Mit verdünnten Mineral Säuren läßt sich 35 nur mit $\text{M} = \text{Pt}, \text{Pd}, \text{Ni}$ zu 34 protonieren, in den übrigen Fällen tritt - zumindest teilweise - Zersetzung ein.



35

Die Platin- und Palladium-Verbindungen 34 lassen sich mit Ethanol in Gegenwart von HCl verestern, wobei die N-Dithiocarboxy-aminosäureester-Komplexe 36 entstehen (Gl.10). Dagegen zersetzen sich die Nickel-Komplexe unter diesen Bedingungen nach Gl.15; die Ni-S-Bindung ist nicht stabil genug, um die Dithiocarboxylatgruppe vor Protonierung zu schützen.

Da $\text{HS}_2\text{C-NR-CHR}'\text{-COOH}$ im sauren Medium seinerseits nicht stabil ist, tritt weitere Zersetzung unter Abspaltung von CS_2 ein.

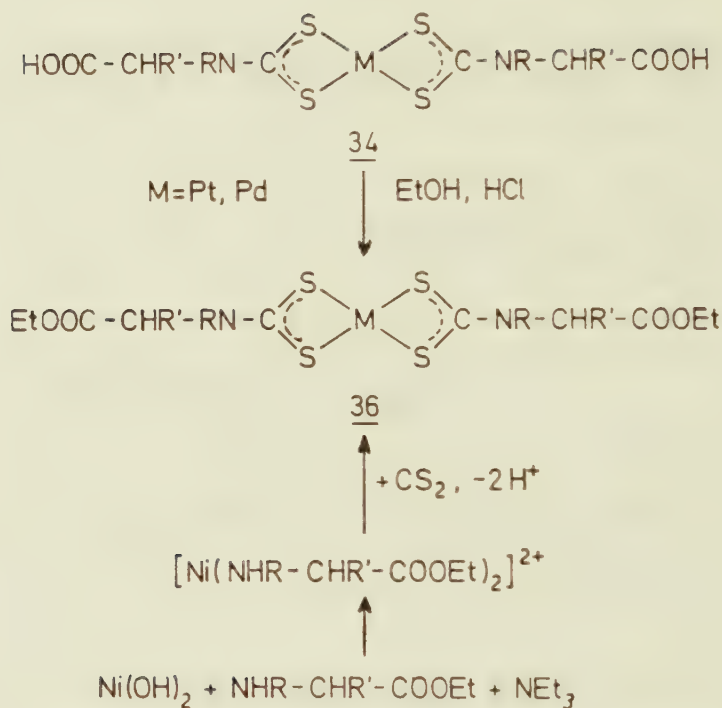


In diesem Zusammenhang wurde die Reaktion von Aminosäureester-Metallkomplexen mit CS_2 untersucht, die, wie erwähnt, toxikologische Bedeutung haben kann.

Aus der tiefblauen Lösung eines Nickel-Aminosäureesterkomplexes fällt bei Zugabe von CS_2 und Triäthylamin die Verbindung 36 quantitativ aus (Gl.17). CS_2 schiebt sich also glatt in die Ni-N-Bindung ein. Auf demselben Wege ist das tiefschwarze $\text{Fe}(\text{S}_2\text{CGlyOEt})_3$ 36a zugänglich.

Kobalt(II) und Kupfer(II) reagieren ebenfalls, die Produkte zersetzen sich jedoch im festen Zustand und zeigen wechselnde Zusammensetzung.

Beim pH physiologischer Substrate ist demnach eine Denaturierung von Eisen(III)-, Nickel(II)-, Kobalt(II)- und Kupfer(II)-Proteinkomplexen, z.B. in Metalloenzymen, zu erwarten.



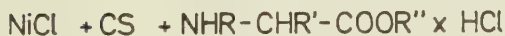
	M	R	R'	
<u>36a</u>	Pt	H	H	= Pt(S ₂ CGlyOEt) ₂
b	Pd	H	H	= Pd(S ₂ CGlyOEt) ₂
c	Ni	H	H	= Ni(S ₂ CGlyOEt) ₂
d	Pt	CH ₃	H	= Pt(S ₂ CSarOEt) ₂
e	Ni	CH ₃	H	= Ni(S ₂ CSarOEt) ₂
f	Pt	-(CH ₂) ₃ -		= Pt(S ₂ CProOEt) ₂
g	Ni	-(CH ₂) ₃ -		= Ni(S ₂ CProOEt) ₂
h	Fe	H	H	= Fe(S ₂ CGlyOEt) ₂

Versuche zur Peptidsynthese am Komplex, z.B. durch Umsetzung von $\text{Pt}(\text{S}_2\text{CGlyOH})_2$ mit GlyOEt unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff als Kupplungsreagens, schlugen fehl. Offenbar erfolgt der elektrophile Angriff des Kupplungsreagens nicht am Sauerstoff- sondern am Schwefel-Atom und führt damit zur Zersetzung des Komplexes.

Die Abspaltung des Liganden unter Rückgewinnung des entsprechenden Aminosäurederivats gelingt bei den Nickelverbindungen durch Umsetzung von 34c,f,i mit konz. HCl bzw. von 36c,e,g mit äthanolischer HCl (Gl.18).



Gl. 18



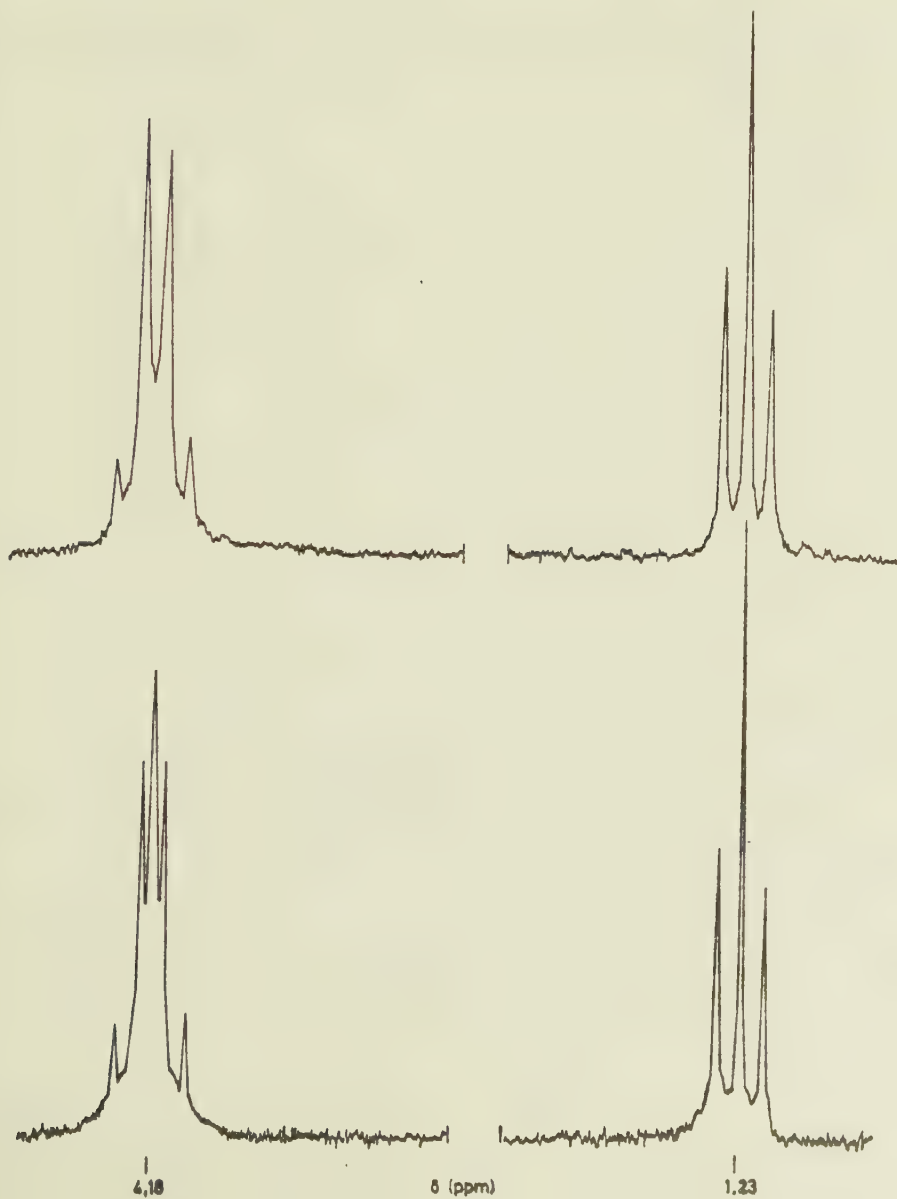
6.2. NMR- und IR-Spektren

Die ^1H -NMR-Spektren von 36a-g in d_6 -DMSO zeigen die erwarteten Signale: Vom Methylrest der Estergruppe erscheint ein Triplett bei $\delta = 1,20-1,23$ sowie ein Quadruplett bei $\delta = 4,17-4,20$ (Kopplungskonstante = 7 Hz). Die $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe des Glycins in 36a-c liegt bei der gleichen chemischen Verschiebung wie die Ester- CH_2 -Funktion und wird vom Proton am benachbarten Stickstoff mit der Kopplungskonstante von ebenfalls 7 Hz zum Dublett aufgespalten, sodaß aus Quadruplett und Dublett ein verzerrtes Quadruplett resultiert. Die Deuterierung der N-H-Gruppe durch Zugabe von $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ reduziert das Signal der $\alpha\text{-CH}_2$ -Protonen zu einem Singulett.

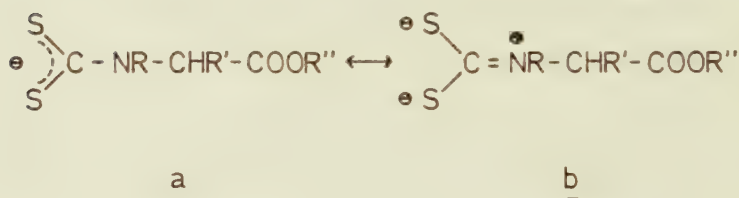
Die $\alpha\text{-CH}_2$ - bzw. N- CH_3 -Gruppen des Sarkosins geben Singulettts bei $\delta = 4,46-4,48$ bzw. $3,18-3,22$. Die Signale des Azolidinrings in Prolin-Komplexen unterliegen einem komplizierten Aufspaltungsschema.

Mit den Nickel-Komplexen ist keine paramagnetische Verschiebung des DMSO-Protonen-Signals zu beobachten; dies beweist diamagnetisches Nickel(II) und damit wie bei allen bekannten Nickel(II)-Dithiocarbamaten planar-quadratische Struktur.

^1H -NMR-Spektrum von $\text{Pt}(\text{S}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{t})_2$ sowie der
H-deutierten Verbindung (darunter) in d_6 -DMSO



IR-Spektren: Die N-Dithiocarboxy-aminosäure-Liganden lassen sich mit den Resonanzformeln a und b beschreiben:



Die Lage der C-N-Streckschwingung im IR-Spektrum kann zur Abschätzung des Beitrags von a und b herangezogen werden. Sie liegt in Dithiocarbamato-Komplexen 51 bei 1480-1550 cm^{-1} und damit zwischen der C-N-Einfach- (1250-1350 cm^{-1}) und der C=N-Doppelbindung (1640-1690 cm^{-1}) (219, 220). Der Anteil von b wird durch elektronenschiebende Reste R und R' sowie durch Ladungsabzug vom Schwefel durch die Metallkoordination erhöht. Dementsprechend steigt die C-N-Bindungsordnung von den Glycin- (R = H) zu den Sarkosinkomplexen (R = CH_3) an, was sich in einer Verschiebung der $\nu_{\text{C-N}}$ -Bande nach höheren Wellenzahlen zeigt (Tab.9).

Von den verwendeten Metallen bewirkt Nickel als klein-
 -stes Ion den stärksten Elektronenabzug vom Schwefel
 und dadurch Stabilisierung von b. Andererseits bildet
 Platin als weiches Zentralatom starke Bindungen zum
 Schwefel aus. Damit läßt sich die Abstufung der $\nu_{\text{C-N}}$ -

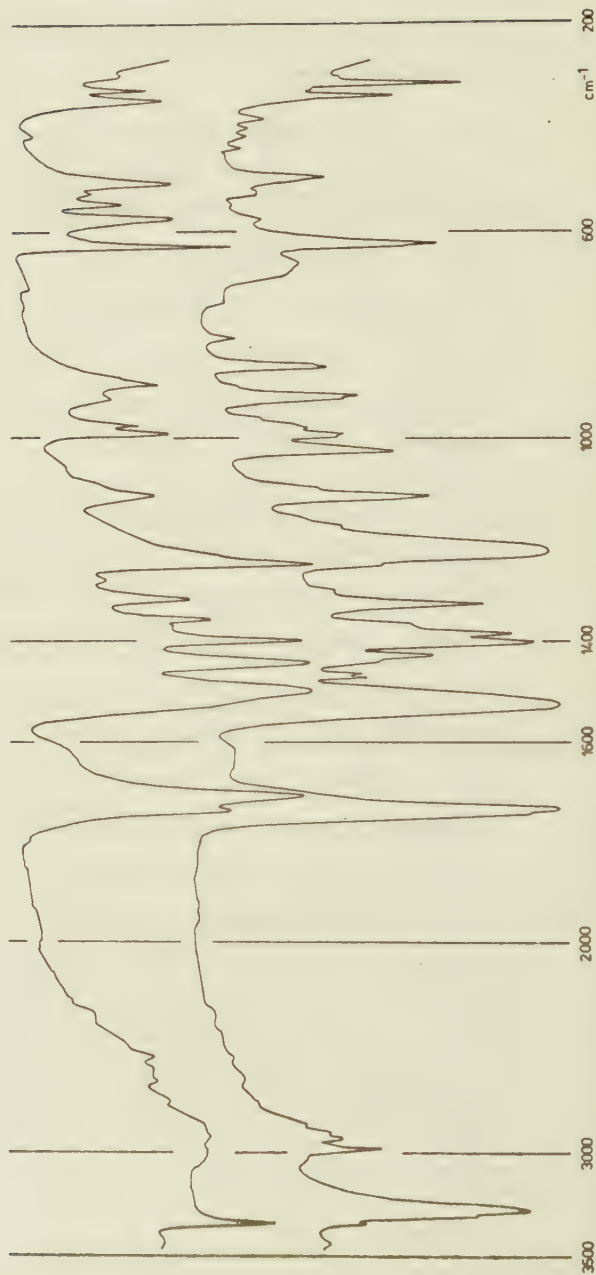
Schwingung in der Reihe $\text{Pt} < \text{Ni} < \text{Pd}$ nach höheren Wellenzahlen erklären.

Der Doppelbindungscharakter der C-S- bzw. der C-N-Bindung sollte sich umgekehrt proportional verändern. Tatsächlich wird bei den verschiedenen Komplexen mit einer Abnahme der $\nu_{\text{C-N}}$ eine Zunahme der $\nu_{\text{C-S}}$ -Frequenz festgestellt. Die Bandenlage der $\nu_{\text{C-S}}$ zwischen 604 und 670 cm^{-1} entspricht weitgehend einer C-S-Einfachbindung und trägt so dem großen Anteil von $\bar{b}$ an der Gesamtstruktur Rechnung.

Die Banden bei 340-390 cm^{-1} (Tab.9) ordnen wir Schwingungen mit überwiegend $\nu_{\text{Metall-Schwefel}}$ -Charakter zu. In diesem Bereich treten auch die Metall-Schwefel-Valenzschwingungen analoger Dithiocarbamat- und Xanthogenat-Komplexe auf (221). Eine breite Bandengruppe bei 2500-3000 cm^{-1} im Spektrum der Verbindungen 34, die freie -COOH-Gruppen tragen, weist auf Wasserstoffbrückenbindungen hin. Die zugehörige $\nu_{\text{C=O}}$ -Bande liegt bei 1723-1710 cm^{-1} , mit einer Schulter bei höheren Wellenzahlen. Wie zu erwarten, findet sich die Ester- $\nu_{\text{C=O}}$ gegenüber 34 in 36 bei höheren (1726-1743 cm^{-1}) sowie die Carboxylat- $\nu_{\text{C=O}}$ in den anionischen Komplexen 35 bzw. den Calciumsalzen von 32 bei niedrigeren (1592-1580 cm^{-1}) Wellenzahlen.

IR-Spektren von $\text{Pt}(\text{S}_2\text{CCLyOH})_2$ und, darunter,
 $\text{Pt}(\text{S}_2\text{CCLyOEt})_2$

(fest in KBr)



Tab.9 Charakteristische IR-Absorptionen der
Verbindungen 34, 35 und 36 (fest in KBr)

		$\nu_{C=O}$	ν_{C-N}	ν_{C-S}	ν_{N-S}	
<u>34a</u>	$Pt(S_2CGlyOH)_2$	1732m	1703s	1501s	630m	346w
<u>34b</u>	$Pd(S_2CGlyOH)_2$	1733m	1704s	1491s	631m	346m
<u>34c</u>	$Ni(S_2CGlyOH)_2$	1735m	1704s	1492s	637m	390m
<u>35c</u>	$[Rh(S_2CGlyO)_3]_2Ca_3$	1580sb		1505s		
<u>36a</u>	$Pt(S_2CGlyOEt)_2$	1735sh	1726s	1522s	627m	339w
<u>36b</u>	$Pd(S_2CGlyOEt)_2$	1740sh	1733s	1515s	630m	357w
<u>36c</u>	$Ni(S_2CGlyOEt)_2$	1736sh	1726s	1520s	632m	385m
<u>34d</u>	$Pt(S_2CSarOH)_2$	1737sh	1710s	1512s	613w	346w
<u>34e</u>	$Pd(S_2CSarOH)_2$	1720sh	1708s	1500s	617m	352m
<u>34f</u>	$Ni(S_2CSarOH)_2$	1718sh	1708s	1502s	619m	383m
<u>36d</u>	$Pt(S_2CSarOEt)_2$	1743s		1525s	604w	341m
<u>36e</u>	$Ni(S_2CSarOEt)_2$	1741s		1519s	607w	384m
<u>34g</u>	$Pt(S_2CProOH)_2$	1755sh	1704s	1491s	647w	340w
<u>34h</u>	$Pd(S_2CProOH)_2$	1752sh	1705s	1483s	645w	335m
<u>34i</u>	$Ni(S_2CProOH)_2$	1750sh	1703s	1485s	645w	385m
<u>35a</u>	$[Pt(S_2CProO)_2]Ca$	1591sb		1503s	664w	338m
<u>35b</u>	$[Co(S_2CProO)_2]Ca$	1592sb		1480s		
<u>36f</u>	$Pt(S_2CProOEt)_2$	1736s		1496s	666w	338m
<u>36g</u>	$Ni(S_2CProOEt)_2$	1736s		1492s	670w	386m
<u>36h</u>	$Fe(S_2CGlyOEt)_3$	1742s	1736s	1525s	605m	

8. Experimenteller Teil

Allgemeine Vorbemerkungen

Viele der beschriebenen Verbindungen sind physiologisch wirksam und sollten darum weder als Staub eingeatmet noch in gelöster Form mit der Haut in Berührung gebracht werden. Insbesondere sind die Platin(II)-Peptidesterkomplexe sowie die N-Dithiocarboxyamino-säuren und ihre Metallkomplexe mit Sicherheit toxisch und daher mit großer Vorsicht zu handhaben.

Es werden handelsübliche analysenreine Ausgangssubstanzen verwendet: Metallsalze der Firmen Merck, Darmstadt und Degussa, Hanau; Aminosäuren und Peptide von Merck; Diamalt, München; Serva, Heidelberg; Sigma, München und ICN Chem., New York; und Neomenthyl-di-phenylphosphin von Strem, Newburyport, USA.

Soweit nicht anders vermerkt, ist Luft- und Wasserausschluß nicht notwendig. Die Lösungsmittel wurden absolutiert.

Die Ausbeuten sind in den meisten Fällen nicht optimiert; auf eine Aufarbeitung der Mutterlaugen wurde häufig verzichtet.

Physikalische Messungen

IR: Perkin-Elmer-IR-Doppelstrahlphotometer 325

^1H -NMR: Varian A60

optische Drehwerte: Zeiss Polarimeter PSE 1

Zersetzungspunkte: Laboratory Devices, Mel-Temp.

Aminosäure- und Peptidanalysen: Durrum 500

C,H,N-Analysen: Mikrochemisches Labor des Instituts für
anorganische Chemie der Universität München

Übergangsmetallanalysen: Perkin-Elmer-Atomabsorptions-
spektrophotometer 300

Röntgenstrukturanalyse: Syntex R3 Cristallographic System

8.1. Reaktionen an Cu(L-AS'O)(GlyC)

Aldolreaktionen

Aus 1mmol CuCl_2 wird jeweils frisch mit NaOH in wässriger Lösung $\text{Cu}(\text{OH})_2$ hergestellt, abzentrifugiert, mit H_2O gewaschen und in 50ml H_2O aufgenommen. Nach Zugabe von je 1mmol L-AS'OH (L-ValOH, L-ProOH, L-LysOH oder L-GluOH) und Glycin entsteht in Lösung der tiefblaue Kupfer(II)-Aminosäurekomplex. Es wird der pH mit Na_2CO_3 auf $9,5 \pm 0,5$ eingestellt, 3mmol Aldehyd (Benzaldehyd oder n-Butyraldehyd) hinzugefügt und bei RT 7 Tage gerührt. Während der Reaktionszeit ist täglich der pH zu kontrollieren und jeweils 1mmol Aldehyd zu ergänzen.

Alkylierungen

Wie für die Aldolreaktionen wird 1mmol $\text{Cu}(\text{OH})_2$ hergestellt und hier in 50ml $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (30:70) aufgenommen. Nach Zugabe von je 1mmol L-AS'OH (L-ValOH, L-ProOH, L-ThrOH, L-LysOH oder L-GluOH) und Glycin färbt sich die Lösung tiefblau, gelegentlich grünlichblau. Es werden 3mmol Alkylhalogenid (Benzylchlorid, i-Butylbromid = 1-Brom-2-methyl-propan oder 3-Brom-propionsäure) und 1mmol Tetrabutylammoniumhydrogensulfat hinzugefügt, der pH mit NaOH auf $9,5 \pm 0,5$ eingestellt

und 7 Tage bei RT gerührt. Täglich ist 1mmol Alkylhalogenid zu ergänzen und im Abstand jeweils weniger Stunden der pH, der während der Reaktion ständig sinkt, mit NaOH auf 9,5 zu heben.

8.2. Reaktionen an Cu(L-AS'GlyO)

Wie in 8.1. erhaltenes $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (0,5mmol) wird in 50ml Wasser/DMSO (30:70) aufgenommen. Je 1mmol Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat und L-AS'GlyOH (AS' = Leu, Phe, Lys, Glu) werden hinzugefügt. Der pH der tiefblauen bis grünlichblauen Lösung wird mit NaOH auf $9,5 \pm 0,5$ eingestellt und während der Reaktionszeit häufig nachreguliert. Nach Zugabe von 5mmol Alkylhalogenid (i-Butylbromid = 1-Brom-2-methyl-propan oder 3-Brom-propionsäure) wird 7 Tage bei RT gerührt und täglich 1mmol Alkylhalogenid zugegeben.

8.3. Identifizierung der Aminosäuren und Peptide

Abspaltung vom Komplex und Isolierung der Liganden

Sämtliche Reaktionen unter 8.1. und 8.2. werden durch Hinzufügen von 1ml 5n HCl beendet. Beim anschließenden Durchleiten von H_2S , bzw. nach Zugabe von Na_2S fällt schwarzes CuS aus. Nach dem Filtrieren wird die farb-

lose Lösung zur Entfernung von nicht umgesetztem α -Kylhalogenid mit CH_2Cl_2 geschüttelt. Durch Abrotieren der wässrigen Phase im Vakuum verbleibt ein fester Rückstand, der in wenig H_2O aufgenommen und auf eine Ionenaustauschersäule (Dowex 50x8, NH_4^+ -Form; 50 x 1 cm) gebracht wird. Mit ca. 100ml H_2O lassen sich die enthaltenen anorganischen Salze auswaschen. Anschließend wird die Säule mit ca. 50ml NH_3 beschickt; das Aminosäure- bzw. Peptidgemisch ist in den ersten 20ml des basischen Eluats enthalten. Diese Fraktion wird im Vakuum abrotiert, wobei die Aminosäuren bzw. Peptide ohne weitere Beimengungen als Feststoff zurückbleiben.

Dünnschichtchromatographie

Der feste Rückstand wird in genau 10ml 5n HCl (Aminosäuren) bzw. 1n HCl (Peptide) gelöst.

Möglichst geringe Mengen dieser Lösung werden mittels einer Glaskapillare auf Kieselgel-Dünnschichtplatten (Merck 60) gebracht. Auf dieselbe Platte bringt man authentische Proben der in der Lösung vermuteten Aminosäuren oder Peptide in der gleichen Konzentration.

Die Chromatogramme werden in einer Sättigungskammer nach der aufsteigenden Methode entwickelt, anschließend bei 80°C getrocknet, mit 1%-iger Ninhydrinlösung besprüht und zur Farbentwicklung der Ninhydrinreaktion kurzzeitig auf 80°C erhitzt. Laufmittel und R_f -Werte s. Kap. 2.4 und 3.2.

Quantitative Analyse der Aminosäuren und Peptide

Die zur DG verwendete Lösung wird 1:100 verdünnt, so-
daß die für den automatischen Aminosäureanalysator
geeignete Konzentration von 0,5-1 mmol/10 ml vorliegt.
Der Analysator trennt Aminosäure- und Peptidgemische
an Kationenaustauschersäulen durch Eluieren mit sauren
Pufferlösungen auf. Der Auslauf wird kontinuierlich
mit Ninhydrinlösung zur Reaktion gebracht und das re-
sultierende Produkt photometrisch erfaßt. Ein auf der
Basis von Eichlösungen programmierter Rechner druckt
direkt die Konzentrationen der einzelnen Komponenten
aus.

Tab.10 Retentionszeiten der Aminosäuren

AS'	min	sec	AS''	min	sec
Gly	31	54	Phe	55	47
Val	42	57	Leu	49	16
Pro	27	57	Pse	37	20
Thr	21	49	allo-Pse	40	7
Lys	67	56	threo-HONle	32	25
Glu	25	54	erythro-HONle	35	44

Tab.11 Retentionszeiten der Dipeptide

L-AS'Gly	min	sec			
L-LeuGly	55	6			
L-PheGly	58	40			
L-LysGly	67	6			
L-GluGly	38	28			
L-AS'-L-AS''	min	sec	L-AS'-D-AS''	min	sec
L-Leu-L-Leu	62	0	L-Leu-D-Leu	63	6
L-Leu-L-Glu	50	7	L-Leu-D-Glu	51	22
L-Phe-L-Leu	64	15	L-Phe-D-Leu	65	5
L-Phe-L-Glu	54	31	L-Phe-D-Glu	52	51
L-Glu-L-Leu	49	57	L-Glu-D-Leu	51	2
L-Glu-L-Glu	34	33	L-Glu-D-Glu	35	51
L-Lys-L-Leu	77	53	L-Lys-D-Leu	76	19
L-Lys-L-Glu	61	24	L-Lys-D-Glu	62	35

8.4. Synthesen von und Reaktionen an Chloro(glycinato)- (trialkylphosphin)-Platin(II)-Komplexen

Chloro(glycinato)(tributylphosphin)platin(II) 18:

Zu 1,0g (1mmol) $\text{Pt}_2\text{Cl}_4(\text{P-n-Bu}_3)_2$ (166) in 20ml EtOH werden 0,3g (3mmol) Natriumglycinat gegeben. Die gelbe Lösung entfärbt sich nach 24 h Rühren bei RT. Zur filtrierten Lösung werden 100ml Wasser gegeben. Der farblose Niederschlag wird nach Waschen mit H_2O und Äther aus MeOH umkristallisiert.

Farblose Nadeln, löslich in MeOH, EtOH, Aceton, DMF und DMSO; Ausb. 90%

Chloro(glycinato)(tributylphosphin)palladium(II) 19:

Darstellung wie vorstehend aus $\text{Pd}_2\text{Cl}_4(\text{P-n-Bu}_3)_2$ (222). Hellgelbe Nadeln, löslich in MeOH, EtOH, Aceton und DMSO; Ausb. 70%

(Alaninato)chloro- und Chloro(Phenylalaninato)(tributylphosphin)platin(II) 20, 21

Zur Lösung von 0,40g (0,8mmol) 18, 0,50g (1,5mmol) $\text{n-Bu}_4\text{NHSO}_4$ und 0,9g (2,3mmol) NaOH in 50ml Aceton und einigen Tropfen Wasser (pH 7,5-8) werden über 2 h 1ml (10mmol) Dimethylsulfat bzw. 1,3g (10mmol) Benzylchlorid getropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird mit 200ml H_2O gefällt, filtriert und mit Wasser sowie Äther gewaschen. Das weiße Pulver wird aus MeOH umkristallisiert. Ausb. 70-80%

Chloro(threoninato)- und Chloro(3-phenylserinato)-
(tributylphosphin)platin(II) 22, 23:

Jeweils 1,0g 18 wird mit 3ml Acetaldehyd bzw. 5ml Benzaldehyd und einigen mg K_2CO_3 in 25ml MeOH 3 Tage bei RT gerührt. Die nach Zugabe von 100ml Wasser ausfallende Substanz wird nach Waschen mit H_2O und Äther aus MeOH umkristallisiert. Farblose Kristalle, in MeOH, EtOH und Aceton gut, in H_2O wenig löslich. Ausb. ca. 95%

Dichloro-bis(glycinonitril)palladium(II) 24:

Aus einer filtrierten Lösung von 0,88g (5mmol) $PdCl_2$ und 2,05g (25mmol) Glycinonitril-hydrochlorid fallen nach 3 h glänzende, braungelbe, filzige Nadeln aus, die filtriert und mit Wasser und Äther gewaschen werden. Ausb. 84% IR (fest in KBr): 3195 (ν_{asNH_2}), 2265, 2245 ($\nu_{C\equiv N}$), 1580, 1560 (δ_{NH_2}), 354 (ν_{Pd-Cl}) cm^{-1}

Dichloro-bis(neomenthyldiphenylphosphin)platin(II):

Unter Luftausschluß wird eine Lösung von 1,04g (2,5mmol) K_2PtCl_4 in 10ml H_2O zu einer Lösung von 1,62g (5mmol) Neomenthyldiphenylphosphin in 50ml EtOH getropft. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der abfiltriert, mit Wasser und Äther gewaschen und getrocknet wird. Ausb. 85%

C_{ber} : 57,76 H_{ber} : 6,99

C_{gef} : 57,76 H_{gef} : 7,00

Chloro(neomenthyldiphenylphosphin)platin(II)-di-~~4~~-chloro-
chloro(neomenthyldiphenylphosphin)platin(II) 25:

1,95g (2,1mmol) des monomeren Komplexes werden mit
0,56g (2,1mmol) PtCl_2 und 10g Naphthalin verrieben
und 5 h unter starkem Rühren auf 150° erhitzt (225).
Der nach dem Erkalten verbleibende braune Feststoff
wird im Soxhlet-Extraktor zuerst durch Behandeln mit
Pentan von Naphthalin befreit und anschließend mit
 CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Abziehen des CH_2Cl_2 erhält man
aus dem Extrakt das Produkt 25 als gelben Rückstand.
Ausb. 82%

Chloro(glycinato)(neomenthyldiphenylphosphin)platin(II) 26:

Darstellung analog zu 18 aus 25. Weißes Pulver;
Ausb. 60%

Abspaltung der Aminosäuren vom Komplex:

Durch eine Lösung von 1mmol 20, 21, 22 oder 23 in
20ml MeOH wird 5 min ein HCl-Strom geleitet, wobei
sich die Lösung gelb färbt.

Abspaltung mit 1,2-Bis(diphenylphosphino)äthan (DPE):

Bei Zugabe von 3mmol DPE beginnt farbloses $[\text{Pt}(\text{DPE})_2]\text{Cl}_2$
auszufallen, das abfiltriert wird.

C_{ber} : 58,77 H_{ber} : 4,55

C_{gef} : 58,47 H_{gef} : 4,34

Nach 24 h Rühren bei RT werden zur vollständigen Fällung

von $[\text{Pt}(\text{DPE})_2]\text{Cl}_2$ sowie von überschüssigem DPE 20ml Äther zugegeben. Die Lösung wird filtriert und zur Trockne eingeeengt, wobei das Aminosäureester-hydrochlorid zurückbleibt, das mit Äther gewaschen wird. Ausb. 90%

Abspaltung mit Tri-n-butylphosphin:

Zur Lösung wird 1ml n-Bu₃P gegeben und 24 h bei RT gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein gelbes Öl zurück, das mit Äther aufgenommen wird. Dabei kristallisiert das Aminosäureester-hydrochlorid. Ausb. 90-95%. Das gelbe Filtrat wird eingedampft, wobei gelbes trans-(n-Bu₃P)₂PtCl₂ zurückbleibt.

C_{ber}: 42,99 H_{ber}: 8,12

C_{gef}: 42,82 H_{gef}: 7,84

Die α-Aminosäureester-hydrochloride werden in 15ml MeOH mit der äquivalenten Menge Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 100ml Äther, Filtrieren und Waschen mit Äther wird das Filtrat eingeeengt und auf Kieselgel-Dünnschichtplatten (Merck 60) mit n-Butanol/Eisessig/Wasser (40:20:50) als Laufmittel chromatographiert. Die Schmelzpunkte der Aminosäureester-hydrochloride und die R_F-Werte der Aminosäureester sowie die Daten entsprechender authentischer Proben sind in Tab.13 aufgeführt. 3-Phenylserin-methylester-hydrochlorid (aus Verbindung 23) war nur als Öl isolierbar.

Die Aminosäureester werden hydrolysiert und die freien Aminosäuren isoliert (223). Sie konnten durch IR-

Tab.12 Analysenwerte der Verbindungen 18 - 26

	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			Zers.P. C
		C	H	N	
<u>18</u>	PtC ₁₄ H ₃₁ ClNO ₂ P (507,31)	ber. 33,14 gef. 33,01	6,25 6,40	2,76 2,79	233-235
<u>19</u>	PdC ₁₄ H ₃₁ ClNO ₂ P (418,71)	ber. 40,16 gef. 40,41	7,58 7,47	3,34 3,18	199-201
<u>20</u>	PtC ₁₅ H ₃₃ ClNO ₂ P (520,83)	ber. 34,59 gef. 34,39	6,39 6,04	2,69 2,63	220-223
<u>21</u>	PtC ₂₁ H ₃₇ ClNO ₂ P (596,93)	ber. 42,25 gef. 41,91	6,25 6,39	2,35 2,31	204-205
<u>22</u>	PtC ₁₆ H ₃₅ ClNO ₃ P (550,97)	ber. 34,88 gef. 35,35	6,40 6,50	2,54 2,42	200-203
<u>23</u>	PtC ₂₁ H ₃₇ ClNO ₃ P (612,93)	ber. 41,15 gef. 41,10	6,09 6,14	2,28 2,20	195-198
<u>24</u>	PdC ₄ H ₈ Cl ₂ N ₄ (289,44)	ber. 16,60 gef. 17,18	2,78 2,97	19,35 18,90	193
<u>25</u>	Pt ₂ C ₄₄ H ₅₈ Cl ₄ P ₂ (1180,88)	ber. 44,75 gef. 45,21	4,95 4,83		250-252
<u>26</u>	PtC ₂₄ H ₃₃ ClNO ₂ P (629,02)	ber. 45,32 gef. 45,98	5,29 6,46	2,24 2,54	246-249

Tab.13 R_f -Werte der aus 20 - 23 abgespaltenen Aminosäuren und deren Methylester sowie von authentischen Proben. Zers.P. der Aminosäuren und der Esterhydrochloride

Amino- säure	Methyl- ester von	abgesp. aus	Zers.P. (Lit.) [°C]	R_f (Probe)
Ala		<u>20</u>	280-281 (280)	0,55 (0,54)
	Ala	<u>20</u>	157-159 (158)	0,68 (0,68)
Phe		<u>21</u>	283-285 (284-288)	0,63 (0,63)
	Phe	<u>21</u>	158 (158)	0,67 (0,66)
Thr		<u>22</u>	228-229 (229-230)	0,49 (0,49)
	Thr	<u>22</u>	124-125 (125)	0,68 (0,68)
Pse		<u>23</u>	198-199 (199)	0,72
	Pse	<u>23</u>		0,80

Spektren, Schmelzpunkte (12, 224) und R_F -Werte identifiziert werden (Tab.13). Im Chromatogramm zeigen sich bei dem aus 23 abgespaltenen 3-Phenylserin geringe Spuren von Glycin. Neben Threonin, Alanin bzw. Phenylalanin (abgespalten aus 22, 20 bzw. 21) konnte mit Ninhydrin kein Glycin nachgewiesen werden.

8.5. cis-Dichloro-dipeptidester-Platin(II)-Komplexe

Peptidsynthesen am Komplex (Verfahren A)

cis-Dichloro-bis(glycyl-L-serinäthylester)platin(II) 30c,

cis-Dichloro-bis(diglycylglycinäthylester)platin(II) 30h:

Ausgehend von cis- $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyOH})_2$ 28 (27, 163) werden

30c und 30h nach der Methode von Beck und Purucker

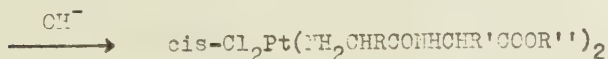
(171-174) unter Verwendung von L-SerOEt x HCl bzw.

Gly₂OEt x HCl hergestellt.

Gelblichweiße Pulver; Ausb. 25-30%

Direkte Synthesen

Verfahren B: Nach



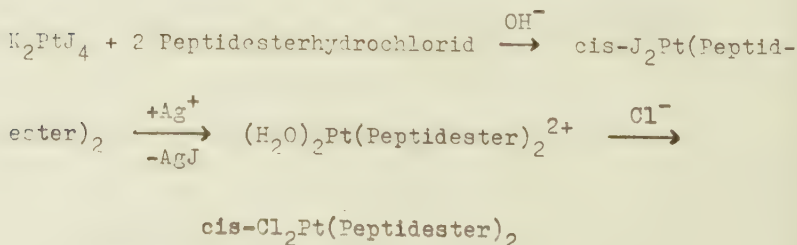
sind

cis-Dichloro-bis(glycylglycinäthylester)platin(II) 30a,
 cis-Dichloro-bis(glycyl-L-serinäthylester)platin(II) 30c,
 cis-Dichloro-bis(glycyl-L-leucinäthylester)platin(II) 30d,
 cis-Dichloro-bis(L-leucylglycinäthylester)platin(II) 30e
 zugänglich.

Allgemeine Vorschrift: 5mmol K_2PtCl_4 und 10mmol Di-peptidester-hydrochlorid werden in 10ml H_2O gelöst und tropfenweise unter Rühren bei RT mit 10mmol KOH in H_2O versetzt. Die nach einigen h einsetzende Ausfällung des weißen Produkts wird nach 24 h durch Zugabe von MeOH/Äther vervollständigt. Nach dem Filtern wird der Rückstand in wenig MeOH aufgenommen. Das ungelöste KCl wird abfiltriert und das Filtrat mit Äther versetzt, wobei das Produkt als weißes Pulver ausfällt, das filtriert und mit wenig kaltem MeOH und Äther gewaschen wird. Ausb. 80-90%

Verfahren C:

Nach



werden

cis-Dichloro-bis(glycyl-L-phenylalaninäthylester)platin(II) 30f
 cis-Dijodo-bis(glycyl-L-phenylalaninäthylester)platin(II) 30g,
 cis-Dichloro-bis(diglycylglycinäthylester)platin(II) 30h,
 cis-Dichloro-bis(dialanylalaninmethylester)platin(II) 30i,
 cis-Dijodo-bis(dialanylalaninmethylester)platin(II) 30k,
 cis-Dichloro-bis(L-leucylglycylglycinäthylester)platin(II) 30l
 hergestellt.

Allgemeine Vorschrift: 1mmol (0,41g) K_2PtCl_4 und 10mmol (1,66g) KJ ergeben in 10ml H_2O eine tiefbraune Lösung, der 2mmol Peptidesterhydrochlorid hinzugefügt werden. Tropfenweise wird 2mmol KOH (in wenig H_2O) zugesetzt. Es entsteht ein gelber Niederschlag des Jodo-Komplexes, der filtriert, mit wenig Wasser und Äther gewaschen und getrocknet wird. Gelbes Pulver; Ausb. 60-85%

Der Jodo-Komplex wird in H_2O aufgenommen und mit der exakt stöchiometrischen Menge $AgNO_3$ versetzt. Das entstandene AgJ wird abfiltriert und das Filtrat mit einem Überschuß KCl versetzt. Nach wenigen min beginnt die Kristallisation des cis-Dichloro-dipeptidester-Komplexes als weißes Pulver oder in Form ganz schwach gelblicher nadelförmiger Kristalle. Ausb. ca. 80%

Tab.14 Analysenwerte der cis-Dipeptidesterkomplexe 30

	Summenformel (Mol.-Masse)	Verf.	Analyse			Zers.P. °C
			C	H	N	
<u>30a</u>	PtC ₁₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₆ (586,30)	B	ber. 24,58 gef. 24,23	4,13 4,06	9,56 9,35	166-168
<u>30b</u>	PtC ₁₂ H ₂₄ J ₂ N ₄ O ₆ (769,25)	C	ber. 18,74 gef. 18,45	3,14 3,16	7,28 7,18	147-149
<u>30c</u>	PtC ₁₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₈ (644,38)	B	ber. 26,09 gef. 25,86	4,07 4,12	8,70 8,64	141-142
<u>30d</u>	PtC ₂₀ H ₄₀ Cl ₂ N ₄ O ₆ (698,55)	B	ber. 34,39 gef. 34,54	5,77 5,89	8,02 8,06	99-102
<u>30e</u>	PtC ₂₀ H ₄₀ Cl ₂ N ₄ O ₆ (698,55)	B	ber. 34,39 gef. 33,36	5,77 5,82	8,02 8,04	135-139
<u>30f</u>	PtC ₂₆ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ (766,59)	C	ber. 40,73 gef. 40,61	4,73 4,56	7,31 7,02	140-142
<u>30g</u>	PtC ₂₆ H ₃₆ J ₂ N ₄ O ₆ (949,59)	C	ber. 32,88 gef. 33,39	3,82 3,86	5,90 6,18	
<u>30h</u>	PtC ₁₆ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₈ (700,50)	A	ber. 27,43 gef. 27,15	4,32 4,50	12,00 11,75	188-189
<u>30h</u>		C	ber. 27,43 gef. 27,40	4,32 4,20	12,00 11,87	204-205
<u>30i</u>	PtC ₂₀ H ₃₈ Cl ₂ N ₆ O ₈ (756,55)	C	ber. 31,75 gef. 31,15	5,06 5,50	11,11 10,58	197-201
<u>30k</u>	PtC ₂₀ H ₃₈ J ₂ N ₆ O ₈ (939,46)	C	ber. 25,57 gef. 24,51	4,08 4,14	8,95 8,35	
<u>30l</u>	PtC ₂₄ H ₄₆ Cl ₂ N ₆ O ₈ (812,66)	C	ber. 35,47 gef. 35,00	5,71 5,41	10,34 10,13	140-142

8.6. N-Dithiocarboxy-aminosäurekomplexe

Bis(N-dithiocarboxyaminosäure)platin(II), -palladium(II)
und -nickel(II) (Aminosäure = Gly, Ser, Pro) 34:

10mmol des Metallsalzes (K_2PtCl_4 , Na_2PdCl_4 , $NiCl_2$)
werden in 1n HCl gelöst und tropfenweise mit einer
wässrigen Lösung von 20mmol Calciumsalz der N-Dithio-
carboxyaminosäure (203, 209) versetzt. Der gebildete
Niederschlag wird abgesaugt und mit 1n HCl, H_2O und
Äther gewaschen. Die Reinigung kann durch Auflösen in
wenig 1n NaOH und vorsichtiger Fällung mit 1n HCl er-
folgen. Ausb. 90-95%

$[M(S_2CNRCH(R')COO)]_n^{n-} \cdot Ca_{n/2} \cdot x H_2O$ ($M = Cu, Ni, Co, Fe,$
 Rh, Pd, Pt) 35:

10mmol des Metallsalzes ($CuCl_2$, $NiCl_2$, $CoCl_2$, $FeCl_3$,
 $RhCl_3$, Na_2PdCl_4 , K_2PtCl_4 , K_2PtCl_6) werden in Wasser
gelöst und tropfenweise mit einer wässrigen Lösung von
 $[S_2CNRCH(R')COO]Ca$ versetzt. Beim Eindunsten der Lösung
fallen die Komplexsalze mit unterschiedlichem Wasser-
gehalt aus. Ausb. 70-80%

Bis(N-dithiocarboxyaminosäureäthylester)platin(II) und
-palladium(II) 36a,b,d,f:

34a,b,d bzw. g wird in abs. EtOH suspendiert und durch
die Suspension für 10 min ein HCl-Strom geleitet, wobei
kurzzeitig eine gelbe Lösung entsteht, aus der das Pro⁴,

dukt 36 ausfällt, das abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen wird. Ist die Umsetzung unvollständig, wird die Reaktion wiederholt unter zusätzlichem 1-stündigen Rückflußkochen nach der HCl-Einleitung.

Ausb. ca. 90%

Bis(N-dithiocarboxyaminosäureäthylester)nickel(II) 36c, e.g.:

10mmol eines Nickelsalzes, z.B. NiCl_2 , werden in H_2O gelöst und mit NaOH versetzt. Der Nickelhydroxyd-Niederschlag wird nach Waschen mit Wasser und Äther in abs. EtOH aufgenommen. Bei Zugabe von 20mmol Aminosäureäthylester-hydrochlorid und 10mmol Triäthylamin entsteht die blaue Lösung eines Nickelaminkomplexes, deren Färbung beim Zutropfen von CS_2 in EtOH nach Grün umschlägt. Nach dem Abfiltrieren ungelöster Nickelsalze läßt sich mit H_2O ein grüner oder grün-gelber Niederschlag ausfällen, der abfiltriert und mit H_2O und wenig kaltem Äther gewaschen wird.

Ausb. 70-80%

Bis(N-dithiocarboxyglycinäthylester)eisen(III) 36h:

Unter Luftausschluß werden 10mmol FeCl_3 in H_2O gelöst und mit NaOH versetzt. Der entstandene Hydroxyd-Niederschlag wird in EtOH aufgenommen und der Lösung 30mmol $\text{GlyOEt} \times \text{HCl}$ hinzugefügt. Beim Zutropfen eines Gemisches von je 30mmol Triäthylamin und CS_2 entsteht eine schwarze Lösung, aus der bei Zugabe von H_2O ein

tiefschwarzer Niederschlag ausfällt, der abfiltriert und mit Wasser und Äther gewaschen wird. Das Produkt ist extrem luft- und lichtempfindlich. Ausb. ca. 40%

Die Verbindungen 34 - 36 sind bei RT einige Wochen, bei Lichtausschluß praktisch unbegrenzt stabil. Die Platin-Komplexe sind gelb bis orangegelb, die Palladium-Komplexe hellgelb bis braungelb und die Nickel-Komplexe grüngelb. Die freien Säuren 34 sind gut löslich in alkalischer wässriger Lösung, DMF und Aceton, wenig löslich in H_2O und EtOH und unlöslich im sauren Medium und in unpolaren Lösungsmitteln. Die Verbindungen 35 lösen sich im neutralen oder basischen wässrigen Medium. Die Ester 36 sind löslich in Aceton und DMF, wenig löslich in EtOH und Äther, sowie unlöslich in Wasser.

Abspaltung der Liganden

34c,f bzw. i wird in wenig konz. HCl aufgenommen, auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand mit abs. EtOH verrieben, wobei $NiCl_2$ in Lösung geht und Glycin- (aus 34c), Sarcosin- (aus 34f) bzw. Prolin-hydrochlorid (aus 34i) als farblose Kristalle abfiltriert werden können. Identifikation durch Analyse, Schmelzpunkt und IR.

36c,e bzw. g wird in abs. EtOH suspendiert und ein HCl-Strom durchgeleitet. Es bildet sich eine blaue Lösung,

aus der beim Erkalten farblose Kristalle ausfallen, die abfiltriert und mittels Analyse und IR als Glycin- (aus 36c), Carcosin- (aus 36e) bzw. Prolinester-hydrochlorid (aus 36g) identifiziert werden.

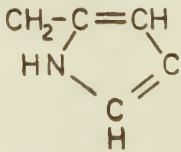
Tab.15 Analysenwerte der Verbindungen 34, 35 und 36

	Summenformel (Mol.-Masse)		Analyse				Zers.P. °C
			C	H	N	Metall	
<u>34a</u>	PtC ₆ H ₆ N ₂ O ₄ S ₄ (495,4)	ber.	14,56	1,63	5,65	39,38	235-236
		gef.	14,86	1,78	5,55	38,59	
<u>34b</u>	PdC ₆ H ₈ N ₂ O ₄ S ₄ (406,8)	ber.	17,71	1,98	6,89		220-222
		gef.	17,00	2,06	6,63		
<u>34c</u>	NiC ₆ H ₈ N ₂ O ₄ S ₄ (359,1)	ber.	20,07	2,24	7,80	16,35	201-203
		gef.	20,04	2,39	7,79	15,34	
<u>34d</u>	PtC ₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₄ (524,5)	ber.	18,32	2,31	5,34		259-260
		gef.	18,37	2,54	5,37		
<u>34e</u>	PdC ₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₄ (434,8)	ber.	22,09	2,78	6,44		237
		gef.	21,96	2,86	6,47		
<u>34f</u>	NiC ₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₄ (387,2)	ber.	24,82	3,12	7,23	13,25	226
		gef.	25,27	3,15	7,25	11,89	
<u>34g</u>	PtC ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₄ (575,6)	ber.	25,04	2,80	4,87		309-312
		gef.	24,82	2,89	4,79		
<u>34h</u>	PdC ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₄ (486,9)	ber.	29,60	3,31	5,75		282
		gef.	28,92	3,65	5,28		
<u>34i</u>	NiC ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₄ (441,2)	ber.	32,81	3,67	6,39		278-279
		gef.	32,96	3,64	6,36		
<u>35a</u>	PtC ₁₂ H ₁₄ CaN ₂ O ₄ S ₄ x 6H ₂ O (721,8)	ber.	19,97	3,63	3,88		
		gef.	19,96	3,75	3,66		

Forts. Tab.15

	Summenformel (Mol.-Masse)		Analyse			Zers.P. °C
			C	H	N Metall	
<u>35b</u>	$\text{CoC}_{12}\text{H}_{14}\text{CaN}_2$ $\text{O}_4\text{S}_4 \times 4\text{H}_2\text{O}$ (522,6)	ber.	27,58	4,24	5,36	
		gef.	28,40	4,52	4,89	
<u>35c</u>	$\text{RhC}_{18}\text{H}_{18}\text{Ca}_3\text{N}_6$ $\text{O}_{12}\text{S}_{12} \times 5\text{H}_2\text{O}$ (1311,3)	ber.	16,48	2,15	6,41	
		gef.	16,18	2,35	6,65	
<u>36a</u>	$\text{PtC}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (551,5)	ber.	21,78	2,92	5,08	202-203
		gef.	21,46	2,86	5,17	
<u>36b</u>	$\text{PdC}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (462,9)	ber.	25,94	3,48	6,05	183
		gef.	25,48	3,72	5,93	
<u>36c</u>	$\text{NiC}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (415,2)	ber.	24,82	3,12	7,23	14,13
		gef.	25,27	3,15	7,25	13,82
<u>36d</u>	$\text{PtC}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (579,7)	ber.	24,86	3,48	4,38	33,66
		gef.	25,36	3,48	4,87	33,32
<u>36e</u>	$\text{NiC}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (443,3)	ber.	32,51	4,55	6,32	13,25
		gef.	32,92	5,00	6,24	11,89
<u>36f</u>	$\text{PtC}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (631,7)	ber.	30,42	3,83	4,43	
		gef.	31,59	4,12	4,17	
<u>36g</u>	$\text{NiC}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (495,3)	ber.	38,79	4,88	5,66	11,85
		gef.	38,88	4,73	5,46	10,50
<u>36h</u>	$\text{FeC}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_6$ (590,6)	ber.	30,50	4,09	7,11	
		gef.	30,56	3,78	7,17	

9. Abkürzungen

Aminosäuren = ASOH = $\text{NHR}-\text{CHR}'-\text{COOH}$			
	AS	R	R'
Glycin	Gly	H	H
Sarcosin	Sar	CH_3	H
Alanin	Ala	H	CH_3
Valin	Val	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Leucin	Leu	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Isoleucin	Ile	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
Norleucin	Nle	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
β -(OH)-Norleucin	HONle	H	$\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
Serin	Ser	H	CH_2OH
Threonin	Thr	H	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$
Phenylalanin	Phe	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
Tyrosin	Tyr	H	para- $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
Phenylserin	Pse	H	$\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$
Asparaginsäure	Asp	H	CH_2COO^-
Glutaminsäure	Glu	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$
Ornithin	Orn	H	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_3^+$
Lysin	Lys	H	$(\text{CH}_2)_4\text{NH}_3^+$
Cystein	Cys	H	CH_2SH
Methionin	Met	H	$(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$
Prolin	Pro	$-(\text{CH}_2)_3-$	
Histidin	His	H	

abs.	absolut
ASOH	Aminosäure
Ausb.	Ausbeute
Bu	Butyl
c	Konzentration (g/100ml)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d ₆ -DMSO	deuteriertes Dimethylsulfoxid
Et	Äthyl
EtOH	Äthylalkohol
en	Äthylendiamin
Forts.	Fortsetzung
ges.	gesamt
Gl.	Gleichung
h	Stunde
Hal	Halogenid
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
LFSE	Ligandenfeldstabilisierungsenergie
Lit.	Literatur
m	mittel
Me	Methyl
MeOH	Methanol
M	Metall
o.A.	optische Ausbeute
o.R.	optische Reinheit

Prop	Propionsäureanion
R_f (in der DC)	Laufstrecke der Substanz
	Laufstrecke der Lösungsmittelfront
s	stark
ss	sehr stark
sh	Schulter
w	schwach
Zers.P.	Zersetzungspunkt
zit.	zitiert

An dieser Stelle möchte ich meinen Kollegen für die fruchtbare und freundschaftliche Zusammenarbeit danken.

Herrn Prof.K.Kühn und Herrn Straßhofer vom M.P.I. für Biochemie in Martinsried gilt mein besonderer Dank für die hilfsbereite Durchführung der Aminosäureanalysen.

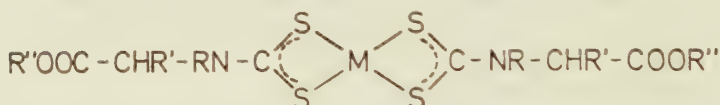
Für die Aufnahme der IR-Spektren danke ich Frau G. Hanatschek und für die Mikroanalysen Frau L.Moser und Herrn K.Schönauer.

Herrn cand.chem. R.Mertz und Herrn H.Zippel, ohne dessen Geschick und Geduld einige Verbindungen nicht isoliert worden wären, danke ich für experimentelle Mitarbeit.

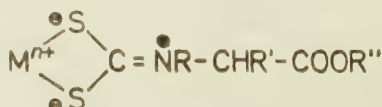
10. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Reaktionen an den drei funktionellen Gruppen metallkoordinierter Aminosäuren und Peptide - an der Amino-, der α -Methylen- und der Carboxylgruppe - vorgestellt.

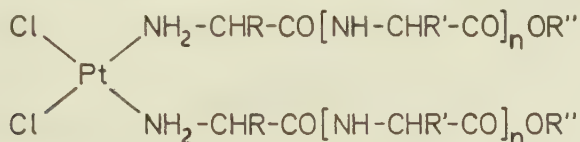
N-Dithiocarboxy-aminosäurekomplexe mit Pt(II), Pd(II), Ni(II), Co(II) und Fe(III) als Zentralatom sind sowohl



Über Reaktionen der N-Dithiocarboxy-aminosäuren mit Metallionen als auch durch Einschiebung von CS_2 in die Metall-N-Bindung von Aminosäureesterkomplexen zugänglich. Die Insertion ist ein möglicher Mechanismus der "Giftungsreaktion" von CS_2 im physiologischen Medium, z.B. durch Denaturierung von Metalloenzymen. IR-Daten geben Aufschluß über die Bindungsverhältnisse der S_2CN -Gruppierung in diesen Komplexen; hohe Ladungsdichte am Metallion, starke M-S-Bindungen und elektronenschiebende Reste R und R' begünstigen eine Struktur mit ausgeprägter C=N-Doppelbindung:

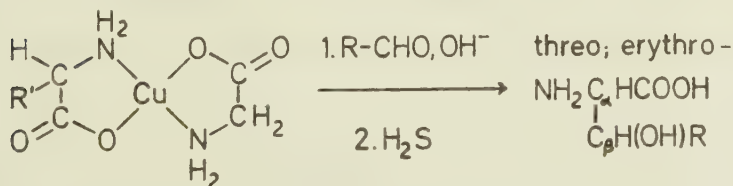


cis-Dichloro-dipeptidester-platin(II)-Komplexe werden durch Peptidsynthese am Komplex oder durch direkte Synthesen hergestellt. Die cis-Struktur ist u.a. im IR durch das Auftreten symmetrischer und antisymmetrischer Schwingungen, z.B. für $\nu_{\text{Pt-Cl}}$, belegt.



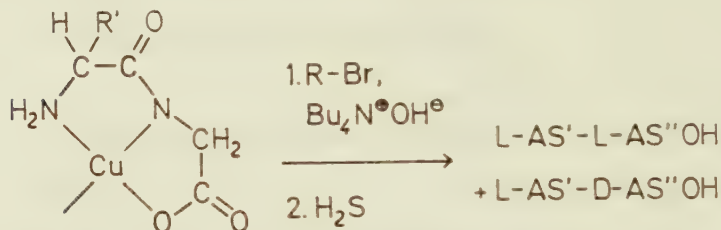
Die Verbindungsklasse zeigt im Tierversuch krebshemmende (cytostatische) Wirkung. Wahrscheinlich durch aktiven Transport durch die Zellmembran (Pinocytose) erfolgt eine selektive Anreicherung der Substanz in den Tumorzellen.

Aldolreaktionen an der C-H-aciden $\alpha\text{-CH}_2$ -Funktion in Glycinato-chelatkomplexen von Kupfer(II) führen zu diastereomeren β -Hydroxy- α -aminosäuren, in denen die threo- gegenüber der erythro-Konfiguration im Verhältnis 1,6-3,1 : 1 überwiegt:



Ein Reaktionsmechanismus und der Einfluß von R und R' auf die Diastereomerenverteilung werden diskutiert.

Alkylierungen an der α -CH₂-Gruppe in Kupfer(II)-dipeptidkomplexen mit N-terminaler L-Aminosäure und C-terminalem Glycin - Cu(L-AS'Glyc) - sind bei Zusatz von Tetrabutylammoniumionen in schwach alkalischen Wasser/DMSO ohne Racemisierung von L-AS' möglich:



- Die Reaktionen sind stereoselektiv; es finden sich optische Ausbeuten bis zu 31%. Die Diastereomerenverteilung ist abhängig von der Natur der Reste R und R':
- Unpolare R (i-Butyl) und R' (Benzyl, i-Butyl) lenken die Reaktion bevorzugt zu L-AS'-L-AS''OH (o.A. 21-24%). R und R' stehen also im Übergangszustand "auf derselben Seite" des Dipeptids. Hydrophobe Wechselwirkung, d.h. Zusammenlagerung von R und R' in einer hydrophoben Tasche, bestimmt die Stereoselektivität.
 - Polare R (Propionat) und R' (n-Butylammonium) dirigieren, auf Grund elektrostatischer Anziehung der entgegengesetzten Ladungen, ebenfalls in Richtung des L,L-Isomeren (o.A. 31%).
 - Bei polaren R (R') und unpolaren R' (R), d.h. bei fehlender anziehender Wechselwirkung der Reste, kommt der Einfluß sterischer Hinderung zum Tragen; es über-

wiegt bei geringen optischen Ausbeuten (3-8%)

L-AS'-D-AS''OH.

Das Peptid erhält durch Koordination an Metall eine feste Konformation, ähnlich der Sekundärstruktur von Proteinen. Dadurch können dieselben Kräfte stereoselektiv wirksam werden, die auch die Tertiärstruktur globulärer Proteine bestimmen: hydrophobe und polare Wechselwirkungen. Sterische Hinderung tritt dabei in den Hintergrund. Schon sehr kleine "Proteinfragmente" sind demnach zur "Vererbung" ihrer optischen Aktivität und der biologisch relevanten L-Konfiguration befähigt.

11. Literaturverzeichnis

1. Inorganic Biochemistry, Ed. G.L.Eichorn,
Elshevier, Amsterdam (1973)
2. Metal Ions in Biological Systems, Vol.1-5,
Ed. H.Sigel, Marcel Dekker, New York (1973)
3. E.I.Stiefel; Progr. Inorg. Chem. 22, 1 (1977)
4. Y.Sugiura, Y.Hirayama; J. Am. Chem. Soc. 99, 1581 (1977)
5. M.P.Koleshnikov, I.A.Egorov; Dokl. Akad. Nauk SSSR
238, 1483 (1978)
6. B.L.Vallee, R.J.P.Williams; Proc. Natn. Acad. Sci. US
59, 498 (1968)
7. W.N.Libscorn; Accounts Chem. Res. 3, 81 (1970)
8. W.N.Libscorn, G.N.Reeke, J.A.Hartsuck, F.A.Quiocho,
P.H.Bethge; Phil. Trans. R. Soc. B 257, 177 (1970)
9. T.P.A.Kruck, B.Sarkar; Inorg. Chem. 14, 2383 (1975)
10. T.P.A.Kruck, S.J.Lau, B.Sarkar; Can. J. Chem. 54,
1300 (1976)
11. Amino-acids, Peptides and Proteins, Vol.1-8,
Chem. Soc., London
12. J.P.Greenstein, M.Winitz; Chemistry of the Amino-
acids, Wiley, New York (1961)
13. H.C.Freemann in (1), S. 121ff
14. R.P.Martin, M.M.Petit-Ramel, J.P.Scharff; in (2),
Vol. 2, S. 2ff
15. S.T.Chow, C.A.McAuliffe; Progr. Inorg. Chem. 19,
51 (1975)
16. R.D.Gillard, R.Mason, N.C.Payne, G.B.Robertson;
Chem. Commun. 155 (1966)
17. R.D.Gillard, P.O'Brien; Trans. Met. Chem. 2, 275 (1977)
18. R.D.Gillard, E.D.McKenzie, R.Mason, G.B.Robertson;
Coord. Chem. Rev. 1, 263 (1966)
19. R.D.Gillard; Inorg. Chim. Acta Rev. (1967) 69

20. R.D.Gillard, P.R.Mitchell; Chem. Commun. 428 (1978)
21. H.C.Freemann, J.M.Guss, H.J.Healy, R.P.Martin, C.E.Nockolds, B.Sarkar; Chem. Commun. 225 (1969)
22. H.C.Freemann, J.M.Guss, R.L.Sinclair; Chem. Commun. 485 (1968)
23. H.C.Freemann; Adv. Protein Chem. 22, 337 (1967)
24. H.C.Freemann, H.J.Healy, H.D.Scudder; J. Biol. Chem. 252, 8840 (1977)
25. A.Strecker; Ann. 75, 27 (1850)
26. R.D.Gillard, B.D.McKenzie, R.Mason, G.B.Robertson; Nature 209, 1347 (1966)
27. L.M.Volshtein, O.Volodina; Russ. J. Inorg. Chem. 5, 949 (1960)
28. R.J.Angelici in (1), S. 63ff
29. F.R.N.Guri, P.B.Wilcox; Adv. Protein Chem. 11, 311 (1956)
30. H.Sigel, D.B.McCormick; Acc. Chem. Res. 3, 201 (1970)
31. H.Sigel, R.Griesser, B.Prijs; Z. Naturforsch. B 27, 353 (1972)
32. F.Karczynsky, G.Kupryszewski; Roz. Chem. 45, 515 (1971)
33. H.Sigel; Inorg. Chem. 14, 1535 (1975)
34. R.D.Gillard; Chem. Brit. 3, 202 (1967)
35. K.Bernauer in (2), Vol.1
36. R.Nakon, R.J.Angelici; J. Am. Chem. Soc. 96, 4178 (1974)
37. G.Brookes, L.D.Pettit; J.C.S. Dalton 2302 (1975)
38. G.Brookes, L.D.Pettit; J.C.S. Dalton 1918 (1977)
39. S.Akabori; Nature 173, 324 (1956)
40. S.Akabori, K.Okawa, M.Sato; Bull. Chem. Soc. Japan 29, 608 (1956)
41. M.Sato, K.Okawa, S.Akabori; Bull. Chem. Soc. Japan 30, 937 (1957)
42. A.Pasini, L.Casella; J. Inorg. Nucl. Chem. 36, 2133 (1974)
43. K.K.Babievskii, V.K.Iatov; Russ. Chem. Rev. 38, 459 (1969)
44. B.Bogdanovic; Angew. Chem. 23, 1013 (1973)

45. J.Z.Chenard, D.Commerenc, Y.Chauvin; Chem. Commun. 750 (1972)
46. E.J.Corey, H.S.Sachev, J.Z.Gougoutas, W.Saenger; J. Am. Chem. Soc. 92, 2488 (1970)
47. H.Poisel, U.Schmidt; Chem. Ber. 106, 3408 (1973)
48. B.W.Bycroft, G.R.Lee; Chem. Commun. 988 (1975)
49. N.Izumiya, S.Lee, T.Kanmera, H.Aoyagi; J. Am. Chem. Soc. 99, 8346 (1977)
50. W.P.Fehlhammer, K.Bartel, W.Petri; J. Organomet. Chem. 87, C34 (1975)
51. P.W.Lednor, W.Beck, H.G.Fick, H.Zippel; Chem. Ber. 111, 615 (1978)
52. T.Oguri, N.Kawai, T.Shioiri, S.Yamada; Chem. Pharm. Bull. 26, 803 (1978)
53. R.G.Asberger, C.F.Liu; Inorg. Chem. 6, 796 (1967)
54. J.J.Creaser, S.F.Dyke, A.M.Sargeson, P.A.Tucker; Chem. Commun. 289 (1978)
55. B.Rosenberg, L.Van Camp, J.E.Trosko, V.H.Mansour; Nature 222, 385 (1969)
56. B.Rosenberg; Naturwissenschaften 60, 399 (1973)
57. R.S.Tobias, G.Y.H.Chu, H.J.Peresie; J. Am. Chem. Soc. 97, 5305 (1975)
58. J.P.Macquet, T.Theophanides; J. Bioinorg. Chem. 5, 59 (1975)
59. F.K.V.Leh, W.Wolf; J. Pharm. Sci. 65, 315 (1976)
60. W.Beck, K.Kottmair; Chem. Ber. 109, 970 (1976)
61. E.W.Wilson, M.H.Kasperian, R.B.Martin; J. Am. Chem. Soc. 92, 5365 (1970)
62. I.W.Brubaker, A.F.Pearlmutter, J.E.Stuehr, T.V.Vu; Inorg. Chem. 13, 559 (1974)
63. R.J.Sundberg, R.B.Martin; Chem.Rev. 74, 471 (1974)
64. I.Nagypál, A.Gergely, E.Farkas; J. Inorg. Nucl. Chem. 36, 699 (1974)
65. P.Neumann, A.Sass-Kortsak; J. Clin. Invest. 46, 646 (1967)
66. H.Sigel; Angew. Chem. 87, 391 (1975)

67. H.C.Freemann, R.P.Martin; J. Biol. Chem. 244, 4823 (1969)
68. R.P.Martin, R.A.Paris; C.R. Acad. Sci. Paris 257, 3932 (1963)
69. M.M.Petit-Ramel, M.R.Paris; Bull. Soc. Chim. France 2791 (1968)
70. A.Gergely, I.Sóvágyó, I.Nagypál, R.Király; Inorg. Chim. Acta 6, 435 (1972)
71. E.Erlenmeyer; Chem. Ber. 25, 3445 (1892)
72. E.Erlenmeyer, E.Frústück; Ann. 284, 36 (1895)
73. D.H.Williams, D.H.Busch; J. Am. Chem. Soc. 87, 4644 (1965)
74. R.D.Gillard, D.A.Phipps; Chem. Commun. 800 (1970)
75. R.D.Gillard, P.O'Brien, P.R.Norman, D.A.Phipps; J.C.S. Dalton 1989 (1977)
76. Y.Ikutani, T.Okuda, S.Akabori; Bull. Chem. Soc. Japan 33, 582 (1960)
77. H.Mix; Physiolog. Chem. 327, 41 (1961)
78. H.Mix, F.W.Wilcke; Physiolog. Chem. 337, 40 (1964)
79. T.T.Otani, M.Winitz; Arch. Biochem. Biophys. 102, 464 (1963)
80. R.Ugo, A.Pasini, L.Casella; VI. Conv. Naz. Chim. Inorg., comm. A 50, Florence (1973)
81. Y.Ikutani, T.Okuda, M.Sato, S.Akabori; Bull. Chem. Soc. Japan 32, 203 (1959)
82. P.M.Harrison, R.D.Gillard; J. Chem. Soc. A 1967, 1657
83. R.D.Gillard, S.H.Laurie, D.C.Price, D.A.Phipps, C.F.Weick; J. Chem. Soc. A 1974, 1385
84. R.J.Geue, M.R.Snow, J.Springborg, A.J.Herlt, A.M.Sargeson, D.Taylor; Chem. Commun. 285 (1976)
85. J.R.Brush, R.J.Magee, M.J.O'Connor, S.B.Teo, R.J.Geue, M.R.Snow; J. Am. Chem. Soc. 95, 2034 (1973)
86. J.P.Aune, P.Maldonado, G.Larcheres, M.Pierrot; Chem. Commun. 1351 (1970)
87. S.Chdan, T.Okamoto, S.Maeda, T.Ichikawa, Y.Araki, Y.Ishido; Bull. Chem. Soc. Japan 46, 981 (1973)

88. T. Ichikawa, S. Maeda, T. Okamoto, Y. Araki, Y. Ishido; Bull. Chem. Soc. Japan 44, 2779 (1971)
89. T. Ichikawa, T. Okamoto, S. Maeda, S. Ohdan, Y. Araki, Y. Ishido; Tetrahedron Lett. 1, 79 (1971)
90. T. Ichikawa, S. Maeda, Y. Araki, Y. Ishido; J. Am. Chem. Soc. 92, 5514 (1970)
91. Yu. N. Belokon, N. G. Paleev, V. M. Belikon, V. A. Maksakov, P. V. Petrovskii, V. A. Tsyryapkin; Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 890 (1977)
92. Yu. N. Belokon, T. F. Salev'eva, M. B. Saporovskaja; Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 428 (1977)
93. T. Shono, Y. Yamahoji, K. Shinra; Bull. Chem. Soc. Japan 43, 192 (1970)
94. L. Casella, M. Cullotti, A. Pasini, G. Ciani, M. Mamassero, M. Sansoni, A. Sironi; Inorg. Chim. Acta 20, L 31 (1976)
95. A. Nakahara, S. Nishikawa, J. Mitani; Bull. Chem. Soc. Japan 40, 2212 (1967)
96. E. V. Dehmlow; Angew. Chem. 86, 187 (1974)
97. A. C. Kurtz; J. Biol. Chem. 180, 1253 (1949)
98. W. E. Hanby, S. G. Waley, J. Watson; J. Chem. Soc. 3239 (1950)
99. G. Pataki; Dünnschichtchromatographie in der Aminosäure- und Peptidchemie, W. de Gruyter, Berlin (1966)
100. D. A. Phipps; Inorg. Chim. Acta 27, L 103 (1978)
101. F. Turba; Physiolog. Chem. 283, 19 (1945)
102. M. Tasumi, S. Takahashi, T. Nakata, T. Miyazawa; Bull. Chem. Soc. Japan 48, 1595 (1975)
103. A. P. Brunetti, E. J. Burke, M. C. Lim, G. N. Mancollas; J. Solution Chem. 153 (1972)
104. P. J. Morris, R. B. Martin; Inorg. Chem. 10, 964 (1971)
105. G. Brookes, L. D. Pettit; J. C. S. Dalton 2106 (1975)
106. E. W. Wilson, R. B. Martin; Inorg. Chem. 9, 528 (1970)
107. A. Gergely, I. Nagypál, J. C. S. Dalton 1104 (1977)
108. R. Nakon, R. J. Angelici; Inorg. Chem. 12, 1270 (1973)
109. J. F. Blount, I. Fraser, H. C. Freemann, J. T. Szymanski, C. H. Wang; Acta Cryst. 22, 396 (1967)
110. P. P. Agarwal, D. D. Perrin; J. C. S. Dalton 268 (1975)

111. R.Österberg, B.Sjöberg; J. Inorg. Nucl. Chem. 37, 815 (1975)
112. H.Sigel, C.E.Naumann, P.Prijs, D.B.McCormick, M.C.Falk; Inorg. Chem. 16, 790 (1977)
113. H.Kozlowski, T.Kowalik; Inorg. Nucl. Chem. Letters 14, 201 (1978)
114. C.A.Bear, H.C.Freemann; Acta Cryst. B 32, 2534 (1976)
115. R.D.Gillard, P.R.Mitchell, H.C.Payne; Chem. Commun. 1150 (1968)
116. O.Uyama, Y.Nakao, A.Nakahara; Bull. Chem. Soc. Japan 46, 496 (1973)
117. M.Fujioka, Y.Nakao, A.Nakahara; Bull. Chem. Soc. Japan 49, 477 (1976)
118. J.G.Browning, R.D.Gillard, J.R.Lyons, P.R.Mitchell, D.A.Phipps; J.C.S. Dalton 1815 (1972)
119. K.Noda, M.Bessho, T.Vato, N.Izumiya; Bull. Chem. Soc. Japan 43, 1834 (1970)
120. M.Fujioka, Y.Nakao, A.Nakahara; J. Inorg. Nucl. Chem. 39, 1885 (1977)
121. T.Wieland, H.Bende; Chem. Ber. 98, 504 (1965)
122. D.Valentine, J.W.Scott; Synthesis 329 (1978)
123. R.D.Gillard, H.M.Irving, R.M.Parkins, H.C.Payne, L.D.Pettit; J. Chem. Soc. A 1966, 1159
124. R.D.Gillard, H.M.Irving, L.D.Pettit; J. Chem. Soc. A 1968, 673
125. D.S.Barnes, L.D.Pettit; J. Inorg. Nucl. Chem. 33, 2177 (1971)
126. L.D.Pettit, J.L.M.Swash; J.C.S. Dalton 2416 (1976)
127. V.Simeon, O.A.Weber; Croat. Chem. Acta 38, 161 (1967)
128. J.H.Ritsma, G.A.Wiegers, F.Jellinek; Rec. Trav. Chim. 84, 1577 (1965)
129. C.R.Hare, B.S.Manhas, T.G.Mecca, W.Mungall, K.M.Wellmann; Proc. 9th Intern. Conf. Coord.Chem. St.Moritz, 1966, S.199
130. V.A.Davunkov, P.R.Mitchell; J.C.S.Dalton 1012 (1972)
131. G.Brookes, L.D.Pettit; Chem. Commun. 813 (1974)

132. G.G.Alexandrov, Yu.T.Struchkov, A.A.Kurganov,
S.V.Rogozhin, V.A.Davankov; Chem. Commun. 1328 (1972)
133. V.A.Davankov, S.V.Rogozhin, Yu.T.Struchkov, G.G.
Alexandrov, A.A.Kurganov; J. Inorg. Nucl. Chem.
38, 631 (1976)
134. R.J.Angelici, R.V.Snyder, R.B.Meck; Chem. Eng. News
49, 34 (1971); J. Am. Chem. Soc. 94, 2660 (1972)
135. V.A.Davankov, S.V.Rogozhin, A.V.Semechkin;
J. Chromatogr. 91, 493 (1974)
136. E.Tsuchida, H.Nishikawa, E.Terada; Eur. Polym. J.
12, 611 (1976)
137. J.Jozefonvicz, M.A.Petit, A.Szubarga; J. Chromatogr.
147, 177 (1978)
138. B.L.Leach, R.J.Angelici; J. Am. Chem. Soc. 91,
6296 (1969)
139. P.R.Rechani, R.Nakon, R.J.Angelici; Bioinorg. Chem.
5, 329 (1976)
140. S.A.Bedell, P.R.Rechani, R.J.Angelici, R.Nakon;
Inorg. Chem. 16, 972 (1977)
141. P.J.Morris, R.B.Martin; J. Inorg. Nucl. Chem.
32, 2891 (1970)
142. J.H.Ritsma, J.C.Van de Grampel, F.Jellinek;
Rec. Trav. Chim. 88, 411 (1969)
143. L.D.Pettit, J.L.M.Swash; J.C.S. Dalton 588 (1976)
144. A.Kaneda, A.E.Martell; J. Am. Chem. Soc. 99,
1586 (1977)
145. D.A.Buckingham, D.G.Marzilli, A.M.Sargeson; J. Am.
Chem. Soc. 89, 5133 (1967)
146. B.T.Golding, G.J.Gainsford, A.J.Herlt, A.M.Sargeson;
Angew. Chem. 87, 523 (1975)
147. B.T.Golding, G.J.Gainsford, A.J.Herlt, A.M.Sargeson;
Tetrahedron 32, 389 (1976)
148. M.Murakami, K.Takahashi; Bull. Chem. Soc. Japan 32,
308 (1959)
149. J.C.Dabrowiak, D.W.Cooke; Inorg. Chem. 14, 1305 (1975)

150. Yu.N.Belokon, V.M.Belikov, S.V.Vitt, M.N.Dolgaya, T.S.Savel'eva; Chem. Commun. 86 (1975)
151. Yu.N.Belokon, T.S.Savel'eva, E.M.Paskonova, V.M.Belikov; Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 2720 (1977); CA 88, 170451
152. G.N.Ramachandran, V.Sasisekharan; Adv. Protein Chem. 23, 283 (1968)
153. C.Tanford; The Hydrophobic Effect, Wiley, New York (1973)
154. A.M.Mathieson, H.K.Welsh; Acta Cryst. 5, 599 (1952)
155. T.Sakurai, O.Yamauchi, A.Nakahara; Chem. Commun. 553 (1976)
156. O.Yamauchi, T.Sakurai, A.Nakahara; Bull. Chem. Soc. Japan 50, 1776 (1977)
157. T.Sakurai, O.Yamauchi, A.Nakahara; Chem. Commun. 718 (1977)
158. A.Mosset, J.J.Bonnet; Acta Cryst. B 33, 2807 (1977)
159. H.Ley, K.Ficken; Chem. Ber. 45, 377 (1912)
160. O.P.Slyudkin, R.D.Gillard, M.A.Kerzhentsev, O.N.Adrianova, L.M.Volshtein; Koord. Khim. 3, 1575 (1977); CA 88, 56601
161. L.M.Volshtein, M.A.Kerzhentsev, O.P.Slyudkin; Koord. Khim. 2, 1534 (1977); CA 88, 114684
162. L.M.Volshtein, L.D.Dikanskaya, L.F.Krylova; Zh. Neorg. Khim. 22, 1881 (1977)
163. L.M.Volshtein, G.G.Motyagina; J. Inorg. Chem. 5, 840 (1960)
164. L.M.Volshtein, O.P.Slyudkin; Russ. J. Inorg. Chem. 19, 131 (1974)
165. A.Panunzi, R.Palumbo, C.Pedone, G.Paiaro; J. Organomet. Chem. 5, 586 (1966)
166. J.Chatt; J. Chem. Soc. 652 (1951)
167. D.A.Buckingham, P.Morris, A.M.Sargeson, A.Zanella; Inorg. Chem. 16, 1910 (1977)
168. T.Komorita, J.Hidaka, Y.Chimura; Bull. Chem. Soc. Japan 41, 854 (1968)

169. Y.Terai, H.Kido, J.Fujita, K.Saito; Bull. Chem. Soc. Japan 48, 1233 (1975)
170. S.Shinoda, Y.Yamaguchi, T.Iwayangi, Y.Saito, Y.Sudo; J. Organomet. Chem. 121, 93 (1976)
171. B.Purucker, Dissertation, Universität München, 1973
172. B.Purucker, W.Beck; Z. Naturforsch. 27b, 1140 (1972)
173. W.Beck, B.Purucker, E.Strissel; Chem. Ber. 106, 1781 (1973)
174. B.Purucker, W.Beck; Chem. Ber. 107, 3476 (1976)
175. E.Wünsch, F.Drees; Chem. Ber. 99, 110 (1966)
176. K.P.Beaumont, G.A.McAuliffe; Inorg. Chim. Acta 8, 105 (1974)
177. N.S.Kurnakov; J. Prakt. Chem. 50, 480 (1894)
178. J.A.Kriefft, K.Nakamoto; J.Inorg. Nucl.Chem. 29, 2561 (1967)
179. P.A.Boudreau, R.J.Hooper; J. Inorg. Nucl. Chem. 39, 1247 (1977)
180. L.E.Nance, Dissertation, University of the Pacific, 1972; CA 79, 66794
181. L.M.Volshtein, G.G.Motyagina; Russ. J. Inorg. Chem. 10, 721 (1965)
182. M.F.Mogilevkina, V.I.Bessonov, I.M.Cherepishina; Zh. Neorg. Khim. 18, 2627 (1973)
183. L.E.Nance, H.G.Frye; J. Inorg. Nucl. Chem. 38, 637 (1976)
184. B.Rosenberg, L.Van Camp; Cancer Res. 30, 1799 (1970)
185. T.A.Connors, J.J.Roberts; Recent Results in Cancer Research, Springer, Berlin (1974)
186. D.R.Williams; Inorg. Chim. Acta Rev. 12, 349 (1975)
187. R.J.Speer, H.Ridgway, L.M.Hall, D.P.Stewart, K.P. Howe, D.Z.Liebermann, A.D.Newmann, J.M.Hill; Cancer Chemother. Rep., Part 1, 59, 629 (1975)
188. T.A.Connors, M.Jones, W.C.J.Ross, P.D.Braddock, A.R.Khokhar; Chem. Biol. Interactions 5, 415 (1972)
189. M.J.Cleare; Coord. Chem. Rev. 12, 349 (1974)
190. M.J.Cleare, J.D.Hoeschele; Bioinorg. Chem. 2, 187 (1972)

191. R.J.Banner, A.J.Charlson, R.P.Gale, M.T.McArdle, K.E.Trainor, E.O.Watton; *Cancer Treat. Rep.* 61, 469 (1977)
192. H.F.Lim, R.B.Martin; *J. Inorg. Nucl. Chem.* 38, 1911 (1976)
193. R.W.Gellert, R.Bau; *J. Am. Chem. Soc.* 97, 7379 (1975)
194. J.J.Roberts, J.M.Pascoe; *Nature* 235, 282 (1972)
195. E.Busch; *An Introduction to the Biochemistry of the Cancer Cell*, Acad. Press, New York (1962)
196. W.Beck, B.Furucker, M.Girnth, H.Schönenberger, H.Seidenberger, G.Ruckdeschel; *Z. Naturforsch.* 31b, 832 (1976)
197. M.M.Delépine, L.Compin; *Bull. Soc. Chim. France* 27, 469 (1920)
198. D.Coucouvanis; *Prog. Inorg. Chem.* 11, 233 (1970)
199. K.Gleu, R.Schwab; *Angew. Chem.* 62, 320 (1950)
200. J.Willemse, J.A.Grass, J.J.Steggerda, G.P. Keijzers; *Structure and Bonding* 28, 83 (1976)
201. M.M.Delépine; *Bull. Soc. Chim. France*, 1958, 5
202. R.Zahradnik, V.Nobrl; *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 23, 1585 (1958)
203. H.Bode, K.J.Tusche, H.F.Wahrhausen; *Z. Analyt. Chemie* 190, 48 (1962)
204. E.Körner; *Chem. Ber.* 41, 1901 (1908)
205. E.Fischer; *Chem. Ber.* 34, 433 (1901)
206. A.L.Levy; *J. Chem. Soc.* 1950, 404
207. M.Scalera, J.F.Hosler; *US-Patent* 2784 223 (1957); *CA* 51, P 9077
208. S.Ose; *Japan.-Pat.* 6820 003 (1968); *CA* 70, P 88257
209. A.Musil, K.Irgolic; *Z. Analyt. Chem.* 208, 352 (1969)
210. W.Haas, P.Winterstein; *Z. Analyt. Chem.* 193, 146 (1963)
211. V.M.Byr'ko, L.G.Karalashvili, I.I.Shepel, T.I. Tikhonova, Z.I.Levina; *Doklady Akad. Nauk SSSR* 70, 81 (1973); *CA* 81, 111953

212. V.M.Byr'ko, L.G.Karalashvili, N.G.Armeeva; Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim., Khim. Tekhnol. 18, 717 (1975); CA 83, 131731
213. O.Budevski, O.Zakharieva; Izv. Inst. Obshta Neorg. Khim. Bulg. Akad. Nauk 4, 15 (1966); CA 66, 119446
214. O.Budevski, E.Ruseva, B.Mesrob; Talanta 13, 277 (1966)
215. F.M.Tulyupa, Yu.I.Usatenko, V.A.Pavlichenko; Khim. Tekhnol. (Kharkov) 18, 144 (1971); CA 76, 90851
216. S.Wajda, K.Drabent; Bull. Akad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 25, 655 (1977); CA 88, 31382
217. O.Budevski, E.Ruseva, T.Sotyrova; Talanta 15, 629 (1968); CA 69, 39211
218. J.Kubistova; Pracovni Lekarstvi 8, 260 (1956)
219. K.Nakamoto, J.Fujita, R.A.Condrate, Y.Morimoto; J. Chem. Phys. 39, 423 (1963)
220. J.Chatt, L.A.Duncanson, L.M.Venanzi; Nature 177, 1042 (1956)
221. D.A.Adams; Metal-Ligand and Related Vibrations, Arnold, London (1967)
222. F.G.Mann, D.Purdie; J. Chem. Soc. 1936, 883
223. F.Weygand, D.Hoffmann, E.Wünsch; Z. Naturforsch. 21b, 426 (1966)
224. W.A.Bolhofer; J. Am. Chem. Soc. 74, 5459 (1952)
225. R.J.Goodfellow, L.M.Venanzi; J. Chem. Soc. 1965, 7533

Lebenslauf

Michael Girnth-Weller, geb. Girnth

geb. am 20.10.1948 in Schönweide, Kr. Plön

Eltern: Horst Girnth, Dipl. Ing.

Marie-Luise Girnth, geb. Freiin von Hollen

verheiratet seit 15.11.1977 mit Christine Weller

Ausbildung:

1956 - 60	Volksschule Plön
1960 - 61	Internatsgymnasium Schloß Plön
1961 - 68	Paul-Matorp-Schule, Berlin-Friedenau
März 68	Abitur
Mai 68	Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Mai 70	Diplomchemikervorprüfung
Juli 73	Diplomchemikerhauptprüfung
Aug. 74	Abschluß der Diplomarbeit
Sept. 74	Beginn der Doktorarbeit bei Prof. Dr. Wolfgang Beck am Institut für anorganische Chemie der Universität München
1974 - 76	Graduiertenstipendium
seit Okt. 76	Verwalter einer wissensch. Assistentenstelle
ab Jan. 79	Post-Doctoral Fellow an der University of Otago, Neuseeland

